

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA

DEPARTAMENTO DE SALUD MENTAL

INSTITUTO NACIONAL DE PSIQUIATRÍA RAMÓN DE LA FUENTE MUÑIZ

**CARACTERIZACIÓN METABÓLICA DE LOS PACIENTES DE LA
CLÍNICA DE ESQUIZOFRENIA DEL INSTITUTO NACIONAL DE
PSIQUIATRÍA RAMÓN DE LA FUENTE MUÑIZ**

**Tesis que, en cumplimiento parcial para obtener el Diploma como
Especialista en Psiquiatría
Presenta**

Dr. Rafael López Sánchez

**Tutor Teórico
Dra. María Soledad Rodríguez Verdugo**

**Tutor Metodológico
Dra. Danelia Mendieta Cabrera**

México, D. F., Enero de 2007





Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

TITULO: Caracterización metabólica de los pacientes de la clínica de esquizofrenia del Instituto Nacional de Psiquiatría Ramón de la Fuente Muñiz

ALUMNO: Rafael López Sánchez.

TUTOR TEÓRICO: Dra. María Soledad Rodríguez Verdugo. Médica Psiquiatra adscrita a la consulta externa del Instituto Nacional de Psiquiatría. Coordinadora de la Clínica de Esquizofrenia del Instituto Nacional de Psiquiatría

TUTOR METODOLÓGICO: Dra. Danelia Mendieta Cabrera. Médica Psiquiatra adscrita al servicio de consulta externa del Instituto Nacional de Psiquiatría. Coordinadora del Servicio de Preconsulta del Instituto Nacional de Psiquiatría

LA TESIS PRESENTADA ES LIBERADA

**DRA. BLANCA VARGAS TERREZ
JEFA DE ENSEÑANZA
INSTITUTO NACIONAL DE PSIQUIATRIA**

**DRA. MARIA SOLEDAD RODRIGUEZ
VERDUGO
TUTOR TEÓRICO**

**DRA. DANELIA MENDIETA
CABRERA
TUTOR METODOLÓGICO**

México, D.F., Enero de 2007

AGRADECIMIENTOS

A mis Padres.
Por su apoyo y comprensión.

Al Dr. Héctor Ortega Soto:
Quien hasta el último día fue un ejemplo de dedicación y entrega

A la Dra. Soledad Rodríguez:
Gracias por su apoyo y constante empuje.

A todos los médicos compañeros de la Clínica de Esquizofrenia:

A los pacientes de la Clínica de Esquizofrenia del INP:

A mis amigos y compañeros:
En especial al Dr. Eduardo Guzman Morales por su invaluable apoyo y asesoría y a la Dra. Ingrid Vargas.

Enero 2007.

I INTRODUCCION	Error! Bookmark not defined.
II ANTECEDENTES	Error! Bookmark not defined.
II.1 CAPITULO 1	Error! Bookmark not defined.
II.1.1 Historia de la esquizofrenia.....	Error! Bookmark not defined.
II.1.2 Definición y clasificación actual de la esquizofrenia	Error! Bookmark not defined.
II.2 CAPITULO 2	Error! Bookmark not defined.
II.2.1 Tratamiento actual de la esquizofrenia	Error! Bookmark not defined.
II.2.2 Mecanismos de acción.	Error! Bookmark not defined.
II.2.3 Perfil farmacológico de los antipsicóticos	Error! Bookmark not defined.
II.3 CAPITULO 3	Error! Bookmark not defined.
II.3.1 Efectos secundarios de tipo metabólico de los antipsicóticos.	Error! Bookmark not defined.
II.3.2 Mecanismos del aumento de peso.	Error! Bookmark not defined.
II.3.3 Aumento de peso con los antipsicóticos típicos o de primera generación.	Error! Bookmark not defined.
II.3.4 Efectos del aumento de peso: La resistencia a la insulina. ..	Error! Bookmark not defined.
II.3.5 Alteraciones en el metabolismo de la glucosa y antipsicóticos.	Error! Bookmark not defined.
II.3.6 El síndrome metabólico.....	Error! Bookmark not defined.
III PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....	Error! Bookmark not defined.
IV JUSTIFICACIÓN.	Error! Bookmark not defined.
V OBJETIVOS.	Error! Bookmark not defined.
VII HIPÓTESIS DE TRABAJO.....	Error! Bookmark not defined.
VII METODOLOGÍA.....	Error! Bookmark not defined.
VII. 1 Diseño del estudio.....	Error! Bookmark not defined.
VII. 2 Muestra.....	Error! Bookmark not defined.
VII. 3 Criterios de selección.	Error! Bookmark not defined.
VII. 3. 1 Criterios de inclusión	Error! Bookmark not defined.
VII. 3. 2 Criterios de exclusión	Error! Bookmark not defined.
VII. 4 Variables	Error! Bookmark not defined.
VII. 5 Plan de Análisis	Error! Bookmark not defined.
VIII. CONSIDERACIONES ÉTICAS.....	Error! Bookmark not defined.
IX. RESULTADOS	Error! Bookmark not defined.
X. Discusión.....	Error! Bookmark not defined.
XI. Conclusiones	Error! Bookmark not defined.
XII. Referencias Bibliográficas	Error! Bookmark not defined.

I INTRODUCCION

Dentro de la práctica clínica cotidiana en psiquiatría, la medición de los signos vitales y otras mediciones antropométricas ha quedado en segundo plano a pesar de ser bien conocido por los médicos que algunos psicofármacos como los ISRS, estabilizadores del estado de ánimo y el litio producen aumento de peso y se recomienda la medición regular del peso en los pacientes que toman dichos medicamentos.

Antes del inicio de la era farmacológica, se conocía que los pacientes con esquizofrenia tienen una incidencia más grande de enfermedades metabólicas y cardiovasculares, atribuido principalmente al estilo de vida y antecedentes heredo familiares. Ahora que el uso de antipsicóticos es la piedra angular en el tratamiento de la esquizofrenia, esta incidencia ha aumentado y aún más con el surgimiento de los antipsicóticos atípicos.

Los mecanismos aún no se conocen exactamente, pero el hecho existe y cada vez los médicos que atendemos pacientes con esquizofrenia, observamos mayor incidencia de obesidad, diabetes mellitus y síndrome metabólico, por lo que es imperativo iniciar una evaluación regular y constante de los parámetros metabólicos en nuestros pacientes, esto es reintegrar la medicina de enlace dentro de nuestra práctica psiquiátrica.

Esta tesis es el inicio de dicha evaluación, se presentan los resultados de los pacientes captados durante dos meses del año 2006, el objetivo a largo plazo es evaluar a la totalidad de los pacientes de la clínica de esquizofrenia e integrar este protocolo en la evaluación integral de los pacientes con trastornos psicóticos. Con la única intención de seguir mejorando en el tratamiento integral del paciente y tomar decisiones farmacológicas con base en el bienestar global del mismo.

II ANTECEDENTES

II.1 CAPITULO 1

II.1.1 Historia de la esquizofrenia.

El término de "*dementia praecox*" fue utilizado por primera vez en 1860 por Morel, psiquiatra belga. Fué el resultado de un caso clínico. "El sujeto en cuestión era un muchacho de estatura baja. Se pensó que el sentimiento que le producía su falta de crecimiento ocasionó que el paciente evitara la compañía de otros y que por ello tuviese una regresión que lo hizo volverse introspectivo, taciturno y tímido. Sus facultades psíquicas quedaron estancadas, su memoria de hechos recientes se tornó deficiente. Prácticamente olvidó lo que antes había aprendido. Antes del padecimiento aquel niño había sido el primero en su clase. Tenía el antecedente de una madre que había presentado cuadros psicóticos". Morel que defendía la teoría de la degeneración concibió la afección del muchacho como una consecuencia heredobiológica degenerativa y llamó al estado del paciente como "*démence précoce*". Morel interpretó esta desorganización de la personalidad como una detención del desarrollo que debería agruparse, junto con la debilidad mental, entre las variantes de la degeneración intelectual, física y moral que resultan de factores hereditarios.

En 1871 Hecker describió la hebefrenia, distinguiéndola de la "*démence précoce*" por la necedad de los hebefrénicos, por lo que en algún tiempo se le denominó "demencia necia". Hecker describió ampliamente esta entidad hablando de su etiología, sintomatología, curso y pronóstico. Los rasgos característicos de la hebefrenia son: su aparición ligada a la pubertad, su aparición cambiante (melancolía, manía, confusión), la rápida evolución del padecimiento que termina en un debilitamiento psíquico y una forma característica de deterioro final.

En 1874 Kahlbaum describió la catatonia, estableciendo tres síntomas que describían la enfermedad: La melancolía, que representa la última consecuencia de un contacto prolongado con circunstancias penosas. La manía y el estado estuporoso asociado a flexibilidad cética. "Estado en el cual el paciente se sienta tranquilamente o mudo por completo, inmóvil, sin que

nada lo haga cambiar de posición, con el aspecto de estar absorto en la contemplación de un objeto, con los ojos fijos en un punto distante y sin ninguna volición aparente, sin ninguna reacción ante los estímulos sensoriales". Kahlbaum supuso que la catatonía era el síntoma de una enfermedad de la estructura cerebral.

Contemporáneo a Kraepelín, Clouston propuso la teoría de las alteraciones del neurodesarrollo como parte de la explicación del padecimiento, teoría que actualmente ha tomado mayor fuerza. Documentó una historia familiar en el 65% de los casos. Así el padecimiento que describía no era el de una demencia, sino una alteración en el desarrollo, con un componente hereditario fuera de toda duda.

Kraepelin en 1899 agrupó, bajo el rubro de "*dementia praecox*" los tres desórdenes que habían aparecido aislados, la hebefrenia, la catatonía y la paranoide. Estos tres desórdenes, pensó, tenían una causa única, por sus características en común: aparición en un periodo temprano de la vida y un desarrollo progresivo de la afección hasta llegar a alcanzarse un estado demencial. Tuvo entonces que diferenciar su demencia precoz no sólo de la enfermedad de Alzheimer, sino también de la enfermedad maniaco-depresiva, como se denominaba al trastorno bipolar.

Sin embargo aún sin encontrar la relación causa efecto, hizo una descripción de los rasgos clínicos y se opuso siempre a cualquier teoría que intentara explicar la conducta del paciente desde un punto de vista psicológico. Años más tarde modificó su percepción sobre el curso de la enfermedad, al observar que había algunos casos, un bajo porcentaje, tenían una recuperación completa.

En 1906 Meyer, a quien se le considera como el puente entre la psiquiatría Europea y Americana, propuso que la demencia precoz no era una entidad patológica, sino una reacción que se desarrolla en ciertas personalidades como resultado de una dificultad progresiva para adaptarse, "el cúmulo de hábitos defectuosos de reacción conduce a un deterioro de dichos hábitos". El concepto de esquizofrenia de Meyer ha contribuido mucho a eliminar la

dicotomía artificial que se ha dado entre la mente y el cuerpo y a establecer el concepto de que el trastorno mental es una función de la conducta biológica.

En 1911 Bleuler basándose en este marco teórico acuñó el término de esquizofrenia; dentro de este concepto designó todos los casos de trastorno mental funcional, con excepción de las psicosis maníaco depresiva. Consideró que el trastorno de base era un "desplazamiento de la personalidad" y un trastorno del pensamiento.

De hecho consideró que era un error la definición de demencia, ya que las reacciones psicológicas del enfermo eran muy complejas, para siquiera compararlas con los retrasados mentales o los pacientes demenciados. Pensó que la enfermedad era un estado inarmónico y una división de la mente. Clasificó los síntomas de la esquizofrenia en primarios (autismo, alteración de las asociaciones del pensamiento, ambivalencia y aplanamiento afectivo) y secundarios (alucinaciones e ideas delirantes). Propuso que los síntomas primarios se relacionaban con causas orgánicas, mientras que los síntomas secundarios eran atribuidos a las alteraciones psicológicas.

Los síntomas secundarios, las alucinaciones e ideas delirantes, eran los intentos del paciente por adaptarse a su problema orgánico primario. Por lo tanto, convencido del papel de los aspectos psicológicos en la evolución del padecimiento propuso el abordaje psicoterapéutico, que aún en nuestros días genera controversia.

A diferencia de otras áreas de la medicina, la psiquiatría en particular el estudio de la esquizofrenia sufrió un estancamiento durante la primera mitad del siglo XX, muchos autores han considerado dicho proceso a las limitaciones que en este terreno ocasionó el psicoanálisis.

Debió pasar un tiempo de intentos de clasificación por parte de la Asociación Americana de Psiquiatría (APA) y la Organización Mundial de la Salud (OMS). En 1918, la APA da a conocer un listado de 22 padecimientos con el intento de organizar la especialidad. Para 1935 se produce la "*Standard Classification*", a la que surgieron tres nuevas clasificaciones que compitieron con la anterior.

Para 1948 la OMS publicó el ICD-6 pero dado la poca satisfactoria sección de padecimientos psiquiátricos, la APA propuso su clasificación, originándose en 1952 el DSM-I, donde se pudo observar la influencia de la psicobiología de Meyer al describir los trastornos mentales como reacciones de la personalidad a factores sociales y biológicos. Varios síndromes, incluyendo la esquizofrenia, se presentaron de manera vaga a diferencia de la tendencia europea que definía claramente entidades nosológicas.

En 1968 apareció el DSM-II, donde se sustituye el término reacción por el de neurosis, influenciado por la ideología psicoanalítica. Las entidades nosológicas continuaban con descripciones vagas y límites poco definidos.

En 1980 apareció el DSM-III y con ello el sistema multiaxial, donde se regresa al énfasis de Kraepelin sobre la presencia de síntomas específicos para la realización de un diagnóstico.

En la actualidad, la mayoría de servicios psiquiátricos en el mundo entero encuentran más práctico el auxilio diagnóstico del DSM-IV, ahora en su versión revisada (DSM-IV-R), por considerarlo un sistema descriptivo y más objetivo, sin olvidar que los reportes internacionales continúan refiriéndose en los términos del manual de la OMS, el CIE-10.

Otro avance fundamental en el conocimiento de la enfermedad fue la división de dos síndromes dentro de la esquizofrenia, así desde 1975 Strauss propuso que existían dos tipos diferentes, los que presentaban sintomatología positiva (ideas delirantes y alucinaciones) y los que presentaban sintomatología negativa (aplanamiento afectivo, abulia, etc).

En 1980 Crow organizó la información y propuso los tipos I y II de la esquizofrenia, donde el tipo I presenta predominio de los síntomas positivos, mientras que el tipo II predominio de los síntomas negativos. Años más tarde Andreasen propuso el tipo III, que mezclaba los tipos anteriores, por considerar que era la condición más frecuente que se observaba en la práctica. La división en dos subtipos ha sido muy provechosa, principalmente en las áreas de investigación, atención y tratamiento; sin embargo, es importante recordar que

con fines de casuística, el registro corresponde a los Tipos Clínicos kraepelinianos que se mencionaron anteriormente.

II.1.2 Definición y clasificación actual de la esquizofrenia

La palabra esquizofrenia se forma de dos raíces griegas, esquizos=dividido y frenos=mente o inteligencia. (Garnica, 1998)

Los trastornos esquizofrénicos se caracterizan por distorsiones fundamentales y típicas de la percepción, del pensamiento y de las emociones, esas últimas en forma de embotamiento o falta de adecuación de las mismas. En general se conservan tanto la claridad de la conciencia como la capacidad intelectual, aunque con el paso del tiempo pueden presentarse déficit cognoscitivos. El enfermo cree que sus pensamientos, sentimientos y actos más íntimos son conocidos o compartidos por otros. (OMS, 1990)

Otro sistema para clasificar esta enfermedad es el Manual Diagnóstico y Estadístico de los Trastornos Mentales (DSM IV), el cual establece que, la esquizofrenia es una alteración que persiste durante por lo menos 6 meses e incluye por lo menos 1 mes de síntomas de la fase activa: ideas delirantes, alucinaciones, lenguaje desorganizado, comportamiento gravemente desorganizado o catatónico y síntomas negativos.

Las características esenciales de la esquizofrenia son una mezcla de signos y síntomas peculiares (tanto positivos como negativos), estos signos y síntomas están asociados a una marcada disfunción social o laboral.

Los síntomas característicos de la esquizofrenia implican un abanico de disfunciones cognoscitivas y emocionales que incluyen la percepción, el pensamiento inferencial, el lenguaje y la comunicación, la organización comportamental, la afectividad, la fluidez y productividad del pensamiento y el habla, la capacidad hedónica, la voluntad, la motivación y la atención; el diagnóstico implica el reconocimiento de una constelación de signos y síntomas asociados a un deterioro de la actividad laboral o social.

Los síntomas característicos pueden conceptualizarse como pertenecientes a dos amplias categorías: los positivos y negativos.

SÍNTOMAS POSITIVOS	SÍNTOMAS NEGATIVOS
Ideas delirantes	Aplanamiento afectivo
Alucinaciones	Alogia
Lenguaje desorganizado	Abulia
Comportamiento gravemente desorganizado	
Comportamiento catatónico	

Los síntomas positivos parecen reflejar un exceso o distorsión de las funciones normales, mientras que los síntomas negativos parecen reflejar una disminución o pérdida de las funciones normales.

Los síntomas positivos incluyen distorsiones o exageraciones del pensamiento inferencial (ideas delirantes), la percepción (alucinaciones), el lenguaje y la comunicación (lenguaje desorganizado), y la organización comportamental (comportamiento gravemente desorganizado o catatónico).

Los síntomas negativos comprenden restricciones del ámbito y la intensidad de la expresión emocional (aplanamiento afectivo), de la fluidez y la productividad del pensamiento y el lenguaje (alogia), y del inicio del comportamiento dirigido a un objetivo (abulia).

Las ideas delirantes son creencias erróneas que habitualmente implican una mala interpretación de las percepciones o las experiencias. Las ideas delirantes de persecución son las más frecuentes; la persona cree que está siendo molestada, seguida, engañada, espiada o ridiculizada. Las ideas delirantes autorreferenciales también son corrientes: la persona cree que ciertos gestos, comentarios, pasajes de libros, periódicos, canciones u otros elementos del entorno están especialmente dirigidos a ella, también las ideas delirantes incluyen la creencia de que los pensamientos han sido captados por alguna fuerza exterior (robo de pensamiento), que pensamientos externos han sido introducidos en la propia mente (inserción del pensamiento) o que el

cuerpo o los actos son controlados o manipulados por alguna fuerza exterior (ideas delirantes de control).

Las alucinaciones pueden ocurrir en cualquier modalidad sensorial (p. ej., auditivas, visuales, olfativas, gustativas y táctiles, pero las alucinaciones auditivas son, con mucho, las más habituales y características de la esquizofrenia. Las alucinaciones auditivas son experimentadas generalmente como voces, ya sean conocidas o desconocidas, que son percibidas como distintas de los pensamientos de la propia persona. El contenido puede ser bastante variable, aunque son especialmente frecuentes las voces peyorativas o amenazantes.

El pensamiento desorganizado (trastorno formal del pensamiento, pérdida de las asociaciones) ha sido considerado por algunos autores (en particular Bleuler) como la característica simple más importante de la esquizofrenia. El lenguaje de los sujetos con esquizofrenia puede presentar diversas formas de desorganización. El sujeto puede “perder el hilo”, saltando de un tema a otro (“descarrilamiento” o pérdida de las asociaciones); las respuestas pueden tener una relación oblicua o no tener relación alguna con las preguntas (tangencialidad); y en raras ocasiones, el lenguaje puede estar tan gravemente desorganizado que es casi incomprensible.

El comportamiento gravemente desorganizado puede manifestarse en varias formas, que comprenden desde las tonterías infantiloides hasta la agitación impredecible. El sujeto puede presentarse exageradamente despeinado, vestir de una forma poco corriente (p. ej., llevando varios abrigos, bufandas y guantes en un día caluroso) o presentar un comportamiento sexual claramente inapropiado (p. ej., masturbarse en público), o una agitación impredecible e inmotivada (p. ej., gritar o insultar).

Los comportamientos motores catatónicos incluyen una importante disminución de la reactividad al entorno que, algunas veces, alcanza un grado extremo de falta de atención (estupor catatónico), manteniendo una postura rígida y resistiendo la fuerza ejercida para ser movido (rigidez catatónica), la resistencia

activa a las órdenes o los intentos de ser movido (negativismo catatónico), el asumir posturas inapropiadas o extrañas (posturas catatónicas) o una actividad motora excesiva sin propósito ni estímulo provocador (agitación catatónica).

Los síntomas negativos de la esquizofrenia constituyen una parte sustancial de la morbilidad asociada con el trastorno. Tres síntomas negativos: aplanamiento afectivo, alogia y abulia, están incluidos en la definición de esquizofrenia;

El aplanamiento afectivo es especialmente frecuente y está caracterizado por la inmovilidad y falta de respuesta en la expresión facial del sujeto, contacto visual pobre y reducción del lenguaje corporal.

La alogia (pobreza del habla) se manifiesta por las réplicas breves, lacónicas y vacías. El sujeto con alogia parece tener una disminución de los pensamientos que se refleja en un descenso de la fluidez y la productividad del habla.

La abulia está caracterizada por una incapacidad para iniciar y persistir en actividades dirigidas a un fin. La persona puede permanecer sentada durante largo tiempo y mostrar poco interés en participar en el trabajo o las actividades sociales.

El aislamiento social o el lenguaje empobrecido pueden no considerarse síntomas negativos cuando son consecuencia de un síntoma positivo (p. ej., una idea delirante paranoide o una alucinación importante). Estos síntomas negativos a menudo son los primeros signos que nota la familia de que algo va mal; finalmente, los familiares pueden explicar que observaron que el sujeto “se alejaba gradualmente”.

Características descriptivas y trastornos mentales asociados: El sujeto con esquizofrenia puede presentar afecto inapropiado (p. ej., sonrisa, risa o expresión facial tonta en ausencia de estímulos apropiados). La anhedonia es frecuente y se manifiesta por una pérdida de interés o de placer. El humor disfórico puede tomar la forma de depresión, ansiedad o ira. Puede haber alteraciones del patrón de sueño (p. ej., dormir durante el día y actividad o

intranquilidad nocturna). El sujeto puede mostrar una falta de interés en comer o rechazar los alimentos como consecuencia de sus creencias delirantes. A menudo se observan alteraciones de actividad psicomotora (p. ej., alteración de la marcha, balanceo o inmovilidad apática). Con frecuencia, las dificultades para concentrarse son evidentes y pueden reflejar problemas en la focalización de la atención o distraibilidad debida a la preocupación por estímulos internos. El sujeto puede estar confuso o desorientado, o presentar un deterioro de la memoria durante un periodo de exacerbación de los síntomas activos o en presencia de síntomas negativos muy graves. La falta de conciencia de enfermedad es habitual y puede ser uno de los mejores predictores de mala evolución, quizá porque predispone al sujeto a un mal cumplimiento del tratamiento. Pueden presentarse despersonalización, desrealización y preocupaciones somáticas, que alcanzan a veces proporciones delirantes. En ocasiones se dan anormalidades motoras (p. ej., muecas, posturas o manierismo raros, comportamiento, rituales o estereotipados).

SÍNTOMAS PRIMARIOS	SÍNTOMAS SECUNDARIOS
Autismo Aplanamiento afectivo Ambivalencia afectiva Disociación ideo-afectiva	Los síntomas secundarios son los que van a caracterizar a cada tipo de esquizofrenia

SUBTIPOS DE LA ESQUIZOFRENIA

Los subtipos de la esquizofrenia están definidos por la sintomatología predominante en el momento de la evaluación:

Tipo Paranoide. La característica principal del tipo paranoide de esquizofrenia consiste en la presencia de claras ideas delirantes o alucinaciones auditivas, el contexto de una conservación relativa de la capacidad cognoscitiva y de la afectividad. Los síntomas característicos de los tipos desorganizado y catatónico (p. ej., lenguaje desorganizado, afectividad aplanada o inapropiada, comportamiento catatónico o desorganizado) no son muy acusados. Fundamentalmente, las ideas delirantes son de persecución, de grandeza o

ambas, pero también puede presentarse ideas delirantes con otra temática (p. ej., celos, religiosidad o somatización). Los síntomas asociados incluyen la ansiedad, ira, retraimiento y tendencia a discutir. El sujeto puede presentar un aire de superioridad y condescendencia y también pomposidad, atildamiento, falta de naturalidad o vehemencia extrema en las interacciones interpersonales.

Tipo Desorganizado. Las características principales del tipo desorganizado de esquizofrenia son el lenguaje desorganizado, el comportamiento desorganizado y la afectividad aplanada o inapropiada. El lenguaje desorganizado puede ir acompañado de tonterías y risas que no tienen una clara conexión con el contenido del discurso. Las características asociadas incluyen muecas, manierismo y otras rarezas de comportamiento.

Tipo Catatónico. La característica principal del tipo catatónico de esquizofrenia es una marcada alteración psicomotora que puede incluir inmovilidad, actividad motora excesiva, negativismo extremo, mutismo, peculiaridades del movimiento voluntario, ecolalia o ecopraxia.

La inmovilidad puede manifestarse por catalepsia (flexibilidad cérea) o estupor. Puede haber un negativismo extremo que se manifiesta por el mantenimiento de una postura rígida en contra de cualquier intento de ser movido o por la resistencia a todas las órdenes que se den. La ecolalia es la repetición patológica, como lo haría un loro o aparentemente sin sentido, de una palabra o una frase que acaba de decir otra persona. La ecopraxia consiste en la imitación repetitiva de los movimientos de otra persona. Otras características serían las conductas estereotipadas, manierismos y la obediencia automática o la imitación burlona. Durante el estupor o la agitación catatónica, el sujeto puede requerir una cuidadosa supervisión para evitar que se cause daño a sí mismo o a otras personas. Hay riesgo potencial de malnutrición, agotamiento, hiperpirexia o autolesiones.

Tipo Indiferenciado. La característica esencial del tipo indiferenciado de esquizofrenia es la presencia de síntomas que cumplen el criterio A de

esquizofrenia, pero que no cumplen los criterios para los tipos paranoides, desorganizado o catatónico.

Tipo Residual. El tipo residual de esquizofrenia debe utilizarse cuando ha habido al menos un episodio de esquizofrenia, pero en el cuadro clínico actual no es patente la existencia de síntomas psicóticos positivos (p. ej., ideas delirantes, alucinaciones, comportamiento o lenguaje desorganizados). Hay manifestaciones continuas de la alteración como lo indica la presencia de síntomas negativos (p. ej., afectividad aplanada, pobreza del lenguaje o abulia) o dos o más síntomas positivos atenuados (p. ej., comportamiento excéntrico, lenguaje levemente desorganizado o creencias raras).

II.2 CAPITULO 2

II.2.1 Tratamiento actual de la esquizofrenia

El armamento terapéutico para el tratamiento de la esquizofrenia se ha diversificado y crecido desde la mitad del siglo pasado, desde la aparición de la clorpromazina y el inicio de la farmacoterapia en psiquiatría. Existen dos tipos de antipsicóticos, los más antiguos o mejor llamados típicos, que son efectivos pero causan varios efectos secundarios, los más importantes son los efectos extrapiramidales. En la última década la atención se ha enfocado en una nueva clase de antipsicóticos, la reintroducción de la clozapina llevó a la proliferación de los antipsicóticos “atípicos o de segunda generación”, los cuales son risperidona, olanzapina, quetiapina, ziprasidona, sertindol, aripiprazol y zotepina; incluso hay evidencias de que algunos de estos tienen mayores ventajas que los típicos como por ejemplo: mayor mejoría en síntomas negativos, deterioro cognitivo, prevención de recaídas, capacidad funcional y calidad de vida, además de menor riesgo para aparición de diskinesia tardía. Aunque hay varias ventajas, también existen algunas consideraciones importantes, tales como aumento de peso, hiperglucemia y dislipidemia.

Las estrategias y formas de tratamiento varían según la fase de la enfermedad; aunque se han utilizado varias terapias psicosociales como la terapia cognitivo conductual, psicoeducación y empleo; la piedra angular del tratamiento es la farmacoterapia.

Actualmente hay varios antipsicóticos disponibles en el mercado, de los típicos existen varios como el haloperidol, clorpromazina, perfenazina, penfluridol, zuclopentixol, etc., los cuales son efectivos, pero distan mucho de ser un tratamiento óptimo. Entre el 30 y 60% de los pacientes con exacerbación aguda, no responden o solo lo hacen de manera parcial.

II.2.2 Mecanismos de acción.

Antipsicóticos de primera generación.

El efecto común entre ellos es una alta afinidad como antagonistas de los receptores D2. Se han realizado estudios mediante tomografía de emisión de positrones (TEP) y tomografía de emisión de fotón único (TEF), los cuales han mostrado que la ocupación del receptor D2 es muy importante para predecir la respuesta al tratamiento y la aparición de efectos adversos, estos estudios han demostrado que los efectos antipsicóticos aparecen cuando la ocupación de los receptores D2 es del 65 a 70% y que ocupaciones del 80% o más provocan efectos extrapiramidales. (Farde, 1992) Esta no es una verdad absoluta, ya que algunos pacientes responden al tratamiento aún con menor ocupación de receptores y en los resistentes a tratamiento puede observarse una ocupación mayor. Se esperaría que dosis de alrededor de 2 a 5mg/día de haloperidol bloqueen del 60 al 80% de los receptores D2, sin embargo en la práctica clínica suelen utilizarse dosis mayores, esto se debe a que con el tratamiento crónico con antipsicóticos atípicos se produce una regulación a la alta de los receptores D2 (Lee, 1978; Silvestre, 2000), por lo que en teoría se necesitarían cada vez mayores dosis de neuroléptico para producir los mismos efectos.

Benzamidas

El sulpiride y amisulpride son antagonistas selectivos de los receptores D2 y D3, con poca afinidad con receptores D1, D5 y otros receptores no dopaminérgicos (Schoemaker, 1997), los estudios sugieren que dosis bajas de ambos medicamentos bloquean autorreceptores D2 presinápticos y por lo tanto incrementan la liberación de dopamina, mientras que dosis mayores bloquean receptores postsinápticos, lo cual predice su efecto antipsicótico, pero con poca o nula producción de síntomas extrapiramidales (Schoemaker, 1997). Varios estudios de PET y SPECT han mostrado que estos medicamentos bloquean receptores D2/D3 a nivel cortical temporal, pero en dosis mayores esta selectividad extraestriatal se pierde. (Martinot, 1996; Xiberas, 2001; Bressan, 2003)

Antipsicóticos de segunda generación.

La teoría del antagonismo serotonina-dopamina.

Esta teoría fue propuesta por Meltzer (Meltzer, 1989), en ella sugiere que a mayor afinidad del fármaco a receptores 5-HT_{2A} con respecto a la afinidad a receptores D2, es un predictor de atipicidad y esto explicaría la mayor eficacia y disminución en el riesgo de la aparición de síntomas extrapiramidales.

Estudios de TEP han mostrado que dosis terapéuticas de risperidona, olanzapina y ziprasidona producen una ocupación mayor al 70% en los receptores D2; clozapina y quetiapina producen una menor ocupación de receptores D2 (menos del 70%) a dosis terapéuticas (Kapur, 1999), lo cual sugiere que el porcentaje de bloqueo de receptores D2 no explica por completo la mayor eficacia terapéutica de la clozapina; ziprasidona presenta un nivel alto de bloqueo de receptores D2 a dosis de 20 a 40mg, las cuales son bajas si consideramos que la dosis efectiva de este fármaco es de 120 a 200mg/día (Keck, 1998), por lo que podríamos concluir que otras propiedades farmacológicas, distintas al bloqueo de receptores D2 podrían explicar la eficacia de los fármacos antipsicóticos.

La clozapina, olanzapina, risperidona y ziprasidona ocupan más del 80% de los receptores corticales 5-HT_{2A} en las dosis terapéuticas (Fischman, 1996). Aunque el antagonismo de los receptores 5-HT_{2A} puede estar asociado con el bajo perfil de producción de síntomas extrapiramidales, esta no es la explicación, ya que la risperidona a dosis altas ocasiona efectos extrapiramidales considerables. Existe un antagonista selectivo de los receptores 5-HT_{2A}, nombrado M-100907, el cual no es efectivo como monoterapia en el tratamiento de la esquizofrenia, lo cual comprueba que el antagonismo de estos receptores no es la explicación de la mayor eficacia de los antipsicóticos atípicos o de segunda generación (Carlsson, 2000).

Teoría de la disociación rápida.

Estudios recientes realizados *in vitro* han demostrado que los antipsicóticos se disocian del receptor D2 en diferentes rangos, lo cual se expresa como el valor k^{off} (Kapur, 2001), los antipsicóticos atípicos tienen un valor k^{off} más alto que los antipsicóticos típicos, lo cual se traduce en una disociación más rápida de los receptores D2, sin embargo entre estos medicamentos hay una diferencia entre

este valor, por ejemplo quetiapina > clozapina > olanzapina > ziprasidona > risperidona (Seeman, 1999). Kapur y Seeman hipotetizaron que la disociación rápida de los receptores D2 hace al antipsicótico más similar a la neurotransmisión fisiológica de la dopamina, permitiendo que no aparezcan efectos extrapiramidales, hiperprolactinemia y además, confiriendo beneficios en otros síntomas como los cognitivos, afectivos y síntomas negativos secundarios (Kapur, 2001). De acuerdo con lo anterior señalan que el bloqueo sostenido de los receptores D2 no es necesario para la acción antipsicótica, sin embargo esta teoría tampoco puede explicar la mayor eficacia terapéutica de la clozapina frente a los demás antipsicóticos atípicos, especialmente entre los pacientes resistentes a tratamiento.

Agonistas parciales de la dopamina.

El aripiprazol es el primero de una posible nueva generación de antipsicóticos, es un agonista parcial de la dopamina, con gran afinidad por receptores D2 y D3 (Lawler, 1999), este actúa a nivel de receptores D2 pre y post sinápticos, el agonismo parcial a este nivel puede estabilizar el sistema dopaminérgico, evitando un estado hipodopaminérgico, el cual limita la eficacia y tolerabilidad de los antipsicóticos atípicos, además es agonista a nivel de los receptores 5-HT_{1A} y antagonista 5-HT_{2A}.

II.2.3 Perfil farmacológico de los antipsicóticos

Antipsicóticos típicos.

Aunque todos los antipsicóticos típicos varían en su potencia, propiedades farmacológicas y su propensión a causar efectos adversos, son efectivos en el tratamiento de los síntomas positivos de la esquizofrenia y en prevenir su recurrencia (Davis, 1980). Sin embargo el 30% de los pacientes con una exacerbación aguda, presentan poco o ningún efecto y más del 60% solo tienen un efecto parcial al tratamiento (Kane, 1999). Estos son menos efectivos para el tratamiento de los síntomas negativos y producen efectos en la función cognitiva (Collaborative working group on clinical trial evaluations, 1998), este deterioro puede empeorar cuando se agrega un anticolinérgico al tratamiento.

El efecto profiláctico de los antipsicóticos atípicos está disminuido por el pobre apego a tratamiento y por el hecho de que aun con buen apego, 20% de los pacientes recaen (Kane, 1999).

En términos de efectos adversos, todos los antipsicóticos producen efectos extrapiramidales, incluyendo parkinsonismo, acatisia, distonía de torsión y diskinesia tardía e incrementan la prolactina sérica, cuando se presentan son factores importantes para el no apego al tratamiento (Gaebel, 1997).

Antipsicóticos atípicos o de segunda generación.

Existen numerosos estudios donde se compara la eficacia y tolerabilidad de los antipsicóticos atípicos *versus* los típicos, en general los antipsicóticos atípicos son tan efectivos como los típicos para el control de los síntomas positivos (Remington, 2000).

Aunque los atípicos han demostrado ser más efectivos que los típicos para el control de los síntomas negativos, se debate continuamente si más bien se trata de una disminución en la aparición de síntomas extrapiramidales u otros síntomas, o a un efecto directo en los síntomas negativos. (Remington, 2000)

II.3 CAPITULO 3

II.3.1 Efectos secundarios de tipo metabólico de los antipsicóticos.

En pacientes con enfermedades mentales crónicas, entre ellas la esquizofrenia, los medicamentos psicotrópicos pueden ser una medida efectiva de aliviar los síntomas y mejorar la calidad de vida, sin embargo una consideración que debe hacerse es el potencial de estos medicamentos para causar aumento de peso, este problema es común: cerca del 25% de los casos de obesidad son relacionados con el uso de medicamentos. (Young, 1986)

Actualmente existen varias opciones psicofarmacológicas para escoger, la eficacia de estos agentes ha sido probada, la selección del medicamento consiste en comparar distintos perfiles de efectos secundarios.

Más del 50% de los habitantes de Estados Unidos tienen sobrepeso, lo cual se define como un índice de masa corporal (IMC) mayor de 25kg/m^2 (Yanovski, 1999); peor aún, el porcentaje de habitantes con obesidad ($\text{IMC} \geq 30\text{kg/m}^2$) ha aumentado al doble en los últimos 20 años (Yanovski, 1999), una situación muy similar ocurre en México, donde en el año 2003 se realizó una encuesta diseñada para ser representativa de las comunidades más pobres del país, esta mostró que la prevalencia combinada para sobrepeso y obesidad era del 60% en mujeres y del 50% en hombres. (Fernald, 2004)

El estimado del IMC en personas que padecen una enfermedad mental como por ejemplo esquizofrenia o trastorno bipolar es mayor que el de la población general, esto podría estar asociado al uso crónico de antipsicóticos. (Allison, 1999)

El efecto en el aumento de peso, aparentemente varía según el antipsicótico, esto se debe a su diverso perfil de acción en los sistemas de neurotransmisión serotoninérgico, histaminérgico, dopaminérgico y colinérgico. (Brieff, 1985) Diversas variables se han asociado con el aumento de peso secundario a antipsicóticos, como por ejemplo la edad, duración del tratamiento, estimulación del apetito y el IMC inicial, la identificación de estas podría ayudar a detectar factores de riesgo y así elucidar la patogénesis del sobrepeso. (Jones, 2001)

II.3.2 Mecanismos del aumento de peso.

El peso corporal está mediado por el consumo de energía y el gasto de la misma, los mecanismos neurobiológicos que regulan el consumo de energía pueden mediar sus efectos de forma central o periférica, la mayoría de los estudios existentes, describen que el aumento de peso mediado por los antipsicóticos se da por cambios en los neurocircuitos que participan en el consumo de alimentos.

Monoaminas.

El hipotálamo lateral es el sitio crítico para la regulación del peso, las acciones de las monoaminas a este nivel son el paradigma más estudiado en el aumento de peso inducido por antipsicóticos, por ejemplo en estudios con ratas se ha demostrado que la infusión de monoaminas a este nivel provoca una disminución en el apetito, efecto que es revertido cuando se da una infusión de antipsicóticos típicos (Leibowitz, 1980). También se ha hipotetizado con algunos agentes anorexigénicos como la sibutramina, que produce sus efectos a través de un incremento en la disponibilidad de serotonina y norepinefrina a ese mismo nivel del hipotálamo. (Jackson, 1997) Otras monoaminas como la dopamina han sido involucradas en la saciedad, ya que se ha visto que la amantadina contrarresta el efecto de la olanzapina en el aumento de peso. (Floris, 2001) Sin embargo las evidencias apuntan más hacia la serotonina y en especial al receptor 5-HT_{2c}, ya que en experimentos de ratones *knockout* para dicho receptor, se ha evidenciado un aumento de peso y tendencia a la resistencia a la insulina. (Tacott, 1995) Este receptor es antagonizado por varios agentes que producen aumento de peso como los antipsicóticos atípicos y los antidepresivos tricíclicos, sin embargo se ha evidenciado que la ziprasidona, es un antipsicótico con un mínimo riesgo de producir aumento de peso y tiene una alta afinidad a este tipo de receptor.

Histamina.

Este neurotransmisor tiene un efecto antiobesidad a nivel del hipotálamo, los agentes con alta afinidad por el receptor histaminérgico tienen efectos de aumento de peso bien conocidos. (Sussman, 1999) Se postula que el

antagonismo a este receptor, estimula el consumo de energía al estimular el apetito de forma central.

Hormonas.

Principalmente la prolactina, la cual podría promover el aumento de peso al disminuir la sensibilidad a la insulina o a través de una disrupción en el equilibrio entre andrógenos y estrógenos. (Baptista, 1999)

Otros neurotransmisores.

Los agentes que modulan de forma positiva al ácido gama aminobutírico (GABA) como el valproato de magnesio han reportado un aumento en el peso, de la misma manera algunos agentes farmacológicos que disminuyen su función impactan poco en el peso o incluso pudieran acusar disminución en el peso, esto sucede por ejemplo con la lamotrigina y el topiramato. (Ketter, 1999; Stanley, 1997)

Neuropéptidos y citocinas.

La clozapina incrementa los niveles de algunas citocinas como el factor de necrosis tumoral alfa ($TNF\alpha$), la interleucina 2 y la leptina, se cree que el aumento de peso inducido por este antipsicótico podría estar relacionado con estos hallazgos. (Haack, 1999) El $TNF\alpha$, juega un rol crítico en varias funciones metabólicas, inmunes y alimenticias, los niveles circulantes de este factor se encuentran incrementados en sujetos obesos y una disminución en estos niveles se han visto en pacientes que pierden peso, además se ha encontrado que este factor provoca una mayor liberación de leptina en los adipocitos, estos estudios aún se encuentran en proceso (Bullo-Bonet, 1999; Argiles, 1997). Las mutaciones en el gén de la leptina que inactivan la producción de la proteína o su receptor muestran como resultado la producción del fenotipo de la obesidad, así mismo la administración de leptina humana esta en investigación como tratamiento adjunto de la obesidad. (Yanovski, 1999) Se cree que la leptina actúa a nivel del hipotálamo regulando el gasto de energía, el eje neuroendocrino y el apetito, se postula que los antipsicóticos atípicos en especial la clozapina y la olanzapina producen una desensibilización en el sistema nervioso de la señal de la leptina. (Melkersson, 1999)

II.3.3 Aumento de peso con los antipsicóticos típicos o de primera generación.

Este grupo de antipsicóticos causan predominantemente efectos de tipo extrapiramidal, como por ejemplo parkinsonismo, acatisia y movimientos discinéticos, sin embargo el aumento de peso asociado a estos fármacos fué reconocido desde la introducción de la clorpromazina en 1954. (Baptista, 1999) Los que más se han asociado con esto son los de baja potencia, como la clorpromazina y la tioridazina, en comparación con los de alta potencia como el haloperidol y la trifluoperazina, al parecer, esto es debido a las propiedades particulares de los antipsicóticos de baja potencia para bloquear el receptor histaminérgico. (Wirshing, 1999)

II.3.4 Efectos del aumento de peso: La resistencia a la insulina.

La insulina es una hormona secretada por las células beta del páncreas ante el estímulo del consumo de glucosa, ocasiona una captación de glucosa en algunos órganos o tejidos diana, los cuales en orden de importancia son: Músculo, Hígado y Tejido adiposo. En estos sitios básicamente produce captación de la glucosa circulante, disminución de liberación de glucosa al torrente sanguíneo y en especial en el tejido adiposo inhibe la lipólisis. (Matthaei, 2000)

Las causas de la resistencia a la insulina podrían agruparse en las debidas a factores genéticos y obesidad. (Kellerer, 1999)

De las varias moléculas que se derivan de los adipocitos, los ácidos grasos libres han sido implicados en la patogénesis de la resistencia a la insulina, estos son generados a través de la lipólisis, (Boden, 1997) en pacientes con resistencia a la insulina relacionada a la obesidad el efecto antilipolítico de esta hormona esta disminuido. (Kishi, 1998) Los ácidos grasos libres son captados por el hígado y el músculo esquelético y contrarrestan los efectos de la insulina al incrementar la gluconeogénesis hepática e inhibiendo la captura y oxidación de la glucosa en el músculo. (Randle, 1963)

Como se explicó anteriormente, la leptina cada vez ha generado mas interés para el estudio de la obesidad y la resistencia a la insulina, su secreción depende del volumen de grasa, (Friedman, 1998) su deficiencia y alteraciones

en el receptor en ratones han mostrado una marcada obesidad así como hiperinsulinemia e hiperglicemia, (Chen, 1996) tanto inhibición como estimulación de la acción de la insulina ha sido ocasionada por acción de la leptina en diferentes tipos de células, (Cohen, 1996) de hecho en algunos estudios se ha encontrado un claro efecto inhibitorio de la secreción de la insulina (Scherrer, 1994), mientras que en otros un efecto estimulante, (Shimizu, 1997) por lo tanto aún no se puede hacer una conclusión acerca de los beneficios de la leptina en la función de las células beta.

Finalmente en los últimos años se han realizado múltiples estudios que tratan de investigar el rol de este factor en la resistencia a la insulina secundaria a obesidad (Peraldi, 1998) sin embargo todos los estudios se han hecho solo en células aisladas.

Se podría concluir que como una respuesta fisiológica para equilibrar el incremento a la resistencia a la insulina para la homeostasis de los carbohidratos, se incrementa la secreción de insulina, como se preserva su función de lipogénesis y síntesis de proteínas, entonces se favorece el aumento del peso corporal. (Baptista, 2002)

II.3.5 Alteraciones en el metabolismo de la glucosa y antipsicóticos.

Este término se refiere a tres estados interrelacionados: Diabetes mellitus, intolerancia a la glucosa y glucosa en ayunas elevada. La diabetes se diagnostica a través de varias mediciones sanguíneas de glucosa en ayunas con niveles \geq a 126mg/dL o niveles sanguíneos de glucosa mayores a 200mg/dL después de 2 horas de haber tomado una carga de 75g de glucosa. La intolerancia a la glucosa se refiere a un nivel de glucosa entre 140 y 200mg/dL después de haber ingerido una carga de glucosa de 75g y finalmente la glucosa sanguínea elevada en ayunas se refiere a un nivel \geq 110 y $<$ 126mg/dL.

Alteraciones de la glucosa en pacientes tratados con antipsicóticos.

Dichas alteraciones fueron detectadas incluso antes de la era farmacológica (Dynes, 1969), y desde la mitad de la década de los sesenta está reportado de forma consistente que la prevalencia de diabetes mellitus tipo 2 estaba significativamente elevada en los pacientes esquizofrénicos tratados con fenotiazinas. (Korenyi, 1968; Thonnard-Neumann, 1968) Desde 1994 se ha

incrementado el número de casos reportados de diabetes mellitus tipo 2 durante la administración de antipsicóticos atípicos o de segunda generación, de hecho el problema es significativamente mayor desde 1990. (Liebzeit, 2001; Mir, 2001)

La frecuencia de diabetes mellitus 2 es significativamente mayor durante la administración de antipsicóticos de segunda generación, en especial clozapina y olanzapina comparado con los típicos o de primera generación. (Hagg, 1998) Los hallazgos en los estudios, son diversos, por ejemplo hay estudios que indican un riesgo relativo de padecer diabetes del 7.44 para clozapina, 3.1 para olanzapina y 0.8 para risperidona (Mahmoud, 2000), mientras que en otro estudio se obtuvo un riesgo relativo de 3.4 para risperidona, 3.3 para clozapina y 3.0 para olanzapina. (Cavazzoni, 2001) Sin embargo la influencia de los antipsicóticos en el metabolismo de los carbohidratos puede estar subestimándose, ya que en algunos estudios el objetivo es detectar padecimientos bien establecidos, como por ejemplo la diabetes y podría estar dejándose a un lado a algunas alteraciones que preceden la aparición de esta entidad.

Metabolismo de los carbohidratos durante la administración de antipsicóticos.

Con escasas excepciones, en los diversos estudios se ha reportado hiperglicemia en pacientes esquizofrénicos que reciben antipsicóticos de primera generación. (Baptista, 2002; Brambilla, 1975, 1976) En un estudio publicado en 2001 se encontró que los niveles de glucosa eran mayores en pacientes tratados con olanzapina que en pacientes tratados con haloperidol ($p=0.0001$) o risperidona ($p=0.06$) (Kinon, 2001), en otro se reportó que los pacientes tratados con olanzapina y clozapina tenían cifras de glucosa mayores que las de pacientes esquizofrénicos tratados con antipsicóticos atípicos; (Haupt, 2001) en un tercer estudio realizado con la prueba de tolerancia a glucosa se demostró que pacientes tratados con olanzapina y clozapina tenían cifras mayores de glucosa post-carga, que los pacientes tratados con risperidona. (Henderson, 2000)

La quetiapina, ziprazidona y aripiprazol parecen tener un efecto mínimo en el metabolismo de los carbohidratos, de hecho varios estudios han reportado una

disminución en los niveles de glucosa después del cambio de clozapina y olanzapina a alguno de estos tres antipsicóticos. (Haupt , 2001; Henderson, 2001; Kinsbury, 2001)

Dislipidemia.

La aparición de hipertrigliceridemia e hipercolesterolemia se ha reportado desde la introducción de la fenotiazinas como la clorpromazina, (Baptista, 2001) sin embargo las butirofenonas como el haloperidol han demostrado un efecto neutral en los lípidos. (Meyer, 2001) De forma similar a lo observado en la glucosa, el efecto de los antipsicóticos atípicos en los niveles sanguíneos de lípidos parece ser negativo, ejemplificando esto tenemos algunos estudios que han mostrado niveles elevados de triglicéridos en pacientes tratados con clozapina que en pacientes tratados con otros antipsicóticos atípicos. (Ghaeli, 1996; Lund, 2001; Spivak, 1998) También se ha demostrado un aumento significativo de los triglicéridos en el tratamiento con olanzapina, de hecho se considera a este último con riesgo mayor que la risperidona. (Melkerson, 2000; Bouchard, 2001)

II.3.6 El síndrome metabólico.

Es un grupo de anormalidades metabólicas que se asocian con un aumento en el riesgo cardiovascular, estas anormalidades incluyen alteraciones en el metabolismo de la glucosa, obesidad abdominal, alteraciones de los lípidos plasmáticos e hipertensión arterial. (Sacks, 2004) Este grupo de signos han sido reconocidos por muchos años como el síndrome X o el síndrome de resistencia a la insulina. (Haffner, 1992) La importancia de este síndrome como factor de riesgo cardiovascular ha llevado a varias asociaciones, entre ellas a la Organización Mundial de la Salud y al Programa Nacional de Educación del Colesterol (PNEC) ha realizar algunos criterios para hacer el diagnóstico, los cuales se presentan en la tabla siguiente: (NCEP, 2001; WHO, 1999)

Definición del PNEC	Definición de la OMS
Tres o mas de los siguientes:	Diabetes, glucosa en ayunas elevada o intolerancia a la glucosa, más 2 o más de los siguientes:
Circunferencia de cintura > 102 cm. en hombres > 88 cm. en mujeres	IMC > 30 kg/m ² y/o índice cintura cadera > 0.90 en hombres, > 0.85 en mujeres
Triglicéridos ≥ 150mg/dL HDL-C < 40mg/dL en hombres < 50mg/dL en mujeres	Triglicéridos ≥ 150mg/dL, y/o HDL-C < 35mg/dL en hombres, < 39mg/dL en mujeres
Tensión arterial ≥ 130/85mm Hg	Tensión arterial ≥ 140/90 mm Hg
Glucosa en ayunas ≥ 110mg/dL	Microalbuminuria

En México, se utilizan los mismos parámetros que en las dos definiciones anteriores, con excepción de la circunferencia de cintura, la cual es de mayor a 90 centímetros en hombres y 80 centímetros en mujeres. (SSA, 2005)

La asociación de este síndrome con algunas enfermedades mentales ha sido descrita, por ejemplo, la obesidad abdominal, la glucosa preprandial elevada y la intolerancia a la glucosa han sido asociadas a los síntomas depresivos en los hombres. (Ahlberg, 2002) En mujeres, se ha reportado una asociación entre ansiedad y depresión con un incremento en el índice cintura-cadera. (Wing, 1991)

Particularmente los pacientes con esquizofrenia tienen una alta prevalencia del síndrome metabólico, mencionándose incluso cifras tan altas como el 37%. (Heiskanen, 2003) Múltiples estudios han demostrado que las alteraciones metabólicas están presentes incluso antes de iniciar el tratamiento farmacológico, a pesar de dichas evidencias, muchos autores creen que estas alteraciones podrían estar asociadas al uso de antipsicóticos, en especial los de segunda generación o atípicos, esto por que el aumento de peso, diabetes y cambios en el metabolismo de carbohidratos, así como alteraciones en el metabolismo de lípidos han sido reportados con el inicio del uso de estos fármacos, de hecho no todos los antipsicóticos tienen el mismo perfil de alteraciones metabólicas.

III PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.

Los pacientes con esquizofrenia tienen una esperanza de vida por lo menos 6 o 7 años menor a la de la población general, (Hannerz, 2001) lo cual no es completamente explicado por causas no naturales. Estudios recientes han sugerido que los pacientes con esquizofrenia tienen un alto riesgo de muerte por enfermedades cardiovasculares. (Joukamaa, 2001)

Durante los últimos años ha existido un interés especial en los efectos secundarios de tipo metabólico que se asocian a el uso de antipsicóticos, como por ejemplo el aumento de peso, hipertrigliceridemia, hipercolesterolemia y resistencia a la insulina, todos estos efectos han sido asociados a el uso de antipsicóticos típicos y atípicos.

Estos efectos y su conjugación para conformar el síndrome metabólico son de gran importancia en la atención del paciente esquizofrénico o con un trastorno psicótico, ya que aumentan la disfuncionalidad de estos, además que aumentan el costo del tratamiento, el cual de por sí ya es alto.

En México, la información acerca de la prevalencia de los efectos metabólicos en pacientes esquizofrénicos es limitada, a pesar de que en la población general se conoce la prevalencia del sobrepeso y la obesidad, así como la de diabetes mellitus.

A pesar de no contar con información, se reconoce que este es un problema de gran magnitud, por lo que es importante conocer la distribución de dichos efectos en la población que constituyen los pacientes de la clínica de esquizofrenia de nuestra institución, por lo que es necesario determinar:

¿Cuál es la distribución de los efectos metabólicos asociados al uso de antipsicóticos en los pacientes de la clínica de esquizofrenia del Instituto Nacional de Psiquiatría en los meses de agosto y septiembre de 2006?

IV JUSTIFICACIÓN.

Los efectos metabólicos asociados al uso de antipsicóticos son un problema muy importante para el paciente con esquizofrenia u otros trastornos psicóticos, ya que esto incrementa la morbilidad y la mortalidad de la enfermedad, además de constituir otro nuevo factor para el incumplimiento del tratamiento con antipsicóticos, por lo que sería indispensable contar con un protocolo para evaluar dichos efectos, cabe señalar que es sencillo y los recursos existen.

Los estudios en México que abordan este aspecto del tratamiento del paciente esquizofrénico o psicótico son escasos o nulos, sin embargo el uso cada vez más difundido de los antipsicóticos atípicos o de segunda generación han vuelto este tema como central al evaluar el riesgo-beneficio del uso de dichos tratamientos.

Por lo anterior es evidente que el conocer la distribución de las alteraciones metabólicas en los pacientes con esquizofrenia u otros trastornos psicóticos es importante, para así contar con información veraz acerca del tema y poder tomar decisiones enfocadas en la prevención o tratamiento de estas alteraciones.

V OBJETIVOS.

Objetivo General:

- Describir los parámetros metabólicos de los pacientes de la clínica de esquizofrenia del Instituto Nacional de Psiquiatría "Ramón De la Fuente" en los meses de agosto y septiembre de 2006.

Objetivos Específicos:

- Conocer la distribución del índice de masa corporal en los pacientes de la clínica de esquizofrenia.
- Determinar la distribución del perímetro de cintura en los pacientes de la clínica de esquizofrenia.
- Conocer la distribución de la tensión arterial media en los pacientes de la clínica de esquizofrenia.
- Conocer la distribución de la glucosa en ayunas en los pacientes de la clínica de esquizofrenia.
- Determinar los niveles de colesterol en ayunas de los pacientes de la clínica de esquizofrenia.
- Conocer los valores de triglicéridos en ayunas de los pacientes de la clínica de esquizofrenia.
- Determinar el número de pacientes con síndrome metabólico en la clínica de esquizofrenia.

VI HIPÓTESIS DE TRABAJO.

Los parámetros metabólicos se encuentran alterados en los pacientes de la clínica de esquizofrenia del Instituto Nacional de Psiquiatría que utilizan antipsicóticos como tratamiento.

VII METODOLOGÍA.

VII. 1 Diseño del estudio.

Se realizó un estudio descriptivo, transversal y prolectivo durante los meses de agosto y septiembre de 2006.

Se captaron a los pacientes que acudieron al servicio de Consulta Externa de la Clínica de Esquizofrenia, un enfermero se encargó de leer junto con el paciente y un familiar el consentimiento informado, aclarándose todas las dudas que surgieran acerca del estudio, una vez que el paciente y el familiar aceptaron participar en el protocolo se procedió a las mediciones, las cuales consistieron en lo siguiente:

1-.Se invitó a tomar asiento al paciente en un área destinada específicamente para estas mediciones, con lo que se procedió a la toma de la tensión arterial con un esfigmomanómetro aneroide.

2- Posteriormente se midió su perímetro de cintura abdominal a nivel del ombligo con una cinta métrica.

3- Se midió en una báscula con altímetro para obtener su estatura.

4- Finalmente se procedió a la toma del peso en un analizador de composición corporal TANITA®, la cual para obtener una medición más exacta requiere de los siguientes requisitos:

- No haber ingerido alcohol 48 hrs. antes de la prueba.
- No haber realizado ejercicio intenso 12 hrs. antes de la prueba.
- No haber comido ni bebido 4 hrs. antes de la prueba.
- Haber orinado 30 min. antes de la prueba.
- No haber ingerido diuréticos 7 días antes de la prueba.

5- Estas evaluaciones se anotaron en el formato de registro, el cual era entregado al medico tratante de cada paciente, quién les proporcionó una solicitud de laboratorio para obtener los niveles séricos en ayunas de glucosa, triglicéridos y colesterol.

6- Finalmente se procedió a la revisión del expediente clínico para completar la información solicitada en el formato de registro.

VII. 2 Muestra

El universo de estudio comprendió todos los pacientes que acudieran a la clínica de esquizofrenia en el turno matutino durante el periodo de agosto y septiembre de 2006 y aceptaran participar en el estudio.

VII. 3 Criterios de selección.

VII. 3. 1 Criterios de inclusión

- 1- Pacientes de la clínica de esquizofrenia que acudieron a consulta externa de forma regular.
- 2- Pacientes de la clínica de esquizofrenia que tomaban como tratamiento principal un antipsicótico.

VII. 3. 2 Criterios de exclusión

- 1- Pacientes que no aceptaron entrar en el estudio.
- 2- Pacientes embarazadas.
- 3- Pacientes que tenían un diagnóstico distinto a un Trastorno esquizofrénico o psicótico.
- 4- Pacientes que no tomaban como tratamiento un antipsicótico.
- 5- Pacientes que no tenían un apego regular al tratamiento.

VII. 4 Variables

Variables dependientes.

Variable	Definición operacional	Tipo de variable y escala de medición	Categoría
Índice de masa corporal	Índice del peso de una persona en relación con su altura	Cuantitativa Continua	Kg/m ²

Perímetro de cintura	Contorno abdominal medido con una cinta métrica no extensible a nivel del ombligo	Cuantitativa Continua	Centímetros
Tensión arterial media	Es la media de todas las presiones medidas milisegundo a milisegundo en un periodo, se calcula con la siguiente formula: $TAM = TAD + \frac{TAS - TAD}{3}$	Cuantitativa Continua	Milímetros de mercurio
Colesterol total	Medida sérica del colesterol en ayunas	Cuantitativa Continua	Miligramos/Decilitro
Triglicéridos	Medida sérica de los triglicéridos en ayunas	Cuantitativa Continua	Miligramos/Decilitro
Glucosa	Medida sérica de glucosa en ayunas	Cuantitativa Continua	Miligramos/Decilitro

Variables Independientes

Variable	Definición Operacional	Tipo de variable y escala de medición	Categoría
Edad	Tiempo transcurrido en años cumplidos a partir de la fecha de nacimiento	Cuantitativa Continua	Años
Sexo	Característica que permite distinguir al hombre de la mujer dentro del grupo de estudio	Cualitativa Nominal Dicotómica	1- Masculino 2- Femenino
Escolaridad	Numero de años en el que el individuo recibió educación formal	Cuantitativa Discontinua	Años
Estado Civil	Condición civil del paciente al momento de la medición	Cualitativa Nominal Dicotómica	1- Sin pareja 2- Con pareja
Hijos	Presencia o ausencia de descendientes del paciente	Cualitativa Nominal Dicotómica	1- Con hijos 2- Sin hijos
Ocupación	Ejercicio de alguna actividad	Cualitativa Nominal	1- Ninguna 2- Empleado 3- Estudiante 4- Hogar 5- Comerciante

			6- Otra
Diagnóstico Eje I	Nombre que recibe el padecimiento del paciente según los criterios diagnósticos del DSM IV TR	Cualitativa Nominal	1- Esquizofrenia 2- Trastorno esquizoafectivo 3- Trastorno delirante primario 4- Trastorno psicótico secundario a causa médica 5- Trastorno esquizofreniforme 6- Trastorno delirante compartido 7- Trastorno psicótico breve 8- Trastorno psicótico secundario a uso de sustancias
Antipsicóticos previos	Psicofármacos del grupo de los antipsicóticos recibidos antes del tratamiento actual	Cualitativa Nominal	1- Solo típicos 2- Solo atípicos 3- Típicos y atípicos 4- Sin tratamiento previo
Tiempo de tratamiento	Numero de años en los que el paciente ha recibido tratamiento con antipsicóticos	Cuantitativa Continua	1- Menos de 1 año de tratamiento 2- ≤ 5 años de tratamiento 3- > 5 años de tratamiento
Tratamiento actual	Medicamento antipsicótico que el paciente utiliza en estos momentos	Cualitativa Nominal	Nombre del antipsicótico

VII. 5 Plan de Análisis

Para la realización de esta tesis y el logro de los objetivos planteados se conformó una base de datos a partir del formato de registro que se incluye en el apartado de anexos.

La base de datos se constituyo y analizó en el programa SPSS versión 10.0; mediante análisis descriptivo se analizaron las variables: edad, sexo, hijos,

escolaridad, estado civil, ocupación, diagnóstico, tiempo de tratamiento, índice de masa corporal, perímetro de cintura, colesterol en ayunas, triglicéridos en ayunas, glucosa en ayunas, tratamiento actual; mediante correlación de Pearson se analizaron las variables: IMC-perímetro de cintura, IMC-tensión arterial media, IMC- glucosa en ayunas, IMC-colesterol total e IMC-triglicéridos.

Finalmente se identificaron a aquellos pacientes que cumplieran con los criterios para hacer el diagnóstico de síndrome metabólico. Menos de la mitad de los pacientes aceptaron realizarse los estudios de laboratorio, sin embargo se decidió analizar a todos los pacientes. Existe un estudio publicado en el año 2005 donde se determina que la medición del perímetro abdominal y tensión arterial puede detectar hasta el 96% de los pacientes con síndrome metabólico (Straker, 2005), por lo que consideramos que con los datos obtenidos en nuestro estudio podríamos determinar cuales eran los pacientes con síndrome metabólico

IX. RESULTADOS

A continuación se describen los resultados del análisis de los pacientes captados en la clínica de esquizofrenia durante un periodo de dos meses, con la siguiente distribución:

Agosto	170 pacientes
Septiembre	114 pacientes
Total	284 pacientes

Cuadro 1. Variables demográficas de los pacientes de la Clínica de Esquizofrenia captados durante los meses de agosto y septiembre de 2006

		n	Porcentaje
Sexo	Masculino	182	64
	Femenino	102	36
Estado Civil	Sin pareja	233	82
	Con pareja	51	18
Hijos	Con hijos	53	18.7
	Sin hijos	231	81.3

		Promedio	Desviación estandar
Edad	Masculino	36.10 años	± 10.75 años
	Femenino	40.86 años	± 11.41 años
	Total	37.81 años	± 11.21 años
Escolaridad		10.67 años	± 3.69 años

La mayoría de los pacientes de la muestra son del sexo masculino, el promedio de edad es mayor entre las pacientes del sexo femenino, incluso que el promedio de toda la muestra.

El promedio de escolaridad corresponde en nuestro sistema escolar al nivel de educación media superior incompleta. La mayoría de la muestra se encuentra soltera, en una proporción muy similar no tienen hijos.

Cuadro 2. Distribución por ocupación de los pacientes de la Clínica de esquizofrenia captados en los meses de agosto y septiembre de 2006

	Frecuencia	Porcentaje
Ninguna	206	72.5
Empleado	27	9.5
Estudiante	9	3.2
Hogar	28	9.9
Comerciante	5	1.8
Otras	9	3.2
Total	284	100.0

De los pacientes con una ocupación, la mayoría se dedica a labores domésticas, en una proporción similar están los que cuentan con un empleo, la mayoría de la muestra no tiene una ocupación.

Cuadro 3. Distribución por diagnóstico de Eje I en los pacientes de la Clínica de esquizofrenia captados en los meses de agosto y septiembre de 2006

	Frecuencia	Porcentaje
Esquizofrenia	234	82.4
Trastorno esquizoafectivo	15	5.3
T. delirante primario	14	4.9
T. psicótico sec. a causa médica	12	4.2
Trastorno esquizofreniforme	6	2.1
Trastorno psicótico breve	2	.7
T. psicótico sec a uso de sustancias	1	.4
Total	284	100.0

Los pacientes con diagnóstico de esquizofrenia se encuentran representados por la mayor proporción de la muestra estudiada, con una menor frecuencia encontramos al resto de los diagnósticos de eje I.

Cuadro 4. Distribución por eje II en los pacientes de la Clínica de esquizofrenia captados en los meses de agosto y septiembre de 2006

	Frecuencia	Porcentaje
Sin diagnóstico	259	91.2
Rasgos o trastorno de la personalidad cluster A	6	2.1
Rasgos o trastorno de la personalidad cluster B	6	2.1
Rasgos o trastorno de la personalidad cluster C	4	1.4
Rasgos mixtos	1	.4
Retraso mental	8	2.8
Total	284	100.0

El diagnóstico de eje II más frecuentemente realizado es el de retraso mental, más del 90% de la muestra carece de diagnóstico en este eje.

Cuadro 5. Distribución por eje III en los pacientes de la clínica de esquizofrenia captados en los meses de agosto y septiembre de 2006

	Frecuencia	Porcentaje
Diabetes mellitus	13	4.6
Hipertensión arterial	7	2.5
Dislipidemia	4	1.4
Cualquier otra enfermedad metabólica	17	6.0
Otras enfermedades no metabólicas	20	7.0
Sin diagnóstico	223	78.5
Total	284	100.0

Más del 70% de los pacientes estudiados no tienen un diagnóstico de enfermedad médica, de estas, las más frecuentes son las no metabólicas. La diabetes mellitus no es la enfermedad metabólica más diagnosticada.

Cuadro 6. Distribución por eje IV de los pacientes de la clínica de esquizofrenia captados en los meses de agosto y septiembre de 2006

	Frecuencia	Porcentaje
Estresores familiares	228	80.3
Estresores económicos	39	13.7
Estresores de pareja	5	1.8
Otros estresores	12	4.2
Total	284	100.0

Un poco más del 80% de los pacientes de la muestra presentan estresores de tipo familiar de forma predominante, en segundo lugar tenemos a los económicos.

Cuadro 7. Distribución por Eje V de los pacientes de la Clínica de esquizofrenia captados en los meses de agosto y septiembre de 2006

	Frecuencia	Porcentaje
20 pts.	7	2.5
30 pts.	14	4.9
40 pts.	36	12.7
50 pts.	46	16.2
60 pts.	53	18.7
65 pts.	1	.4
70 pts.	74	26.1
80 pts.	37	13.0
90 pts.	13	4.6
95 pts.	1	.4
100 pts.	2	.7
Total	284	100.0

Más de la mitad de los pacientes de la muestra se encuentran por debajo de una funcionalidad de 60 puntos, sin embargo la frecuencia más observada es 70 puntos, lo cual corresponde a una funcionalidad adecuada.

Cuadro 8. Ocupación por diagnóstico de Eje I en los pacientes de la Clínica de esquizofrenia captados en los meses de agosto y septiembre de 2006

Count

								Total
	Esquizofrenia	T. esquizo afectivo	T. delirante primario	T. psicótico sec. a causa médica	T. esquizo freniforme	T. psicótico breve	T. psicótico sec. a uso de sustancias	
Ninguna	170	12	8	11	3	2		206
Empleado	23		3		1			27
Estudiantes	4	1	1	1	1		1	9
Hogar	26	2						28
Comerciante	3		2					5
Otra	8				1			9
Total	234	15	14	12	6	2	1	284

De los pacientes con diagnóstico de esquizofrenia, la mayoría no tienen una ocupación, las actividades más referidas por ellos son labores domésticas y empleados. Con respecto al resto de los diagnósticos de eje 1 se hace evidente la falta de ocupación.

Cuadro 9. Uso de otros psicofármacos que inciden en el peso corporal de los pacientes de la Clínica de esquizofrenia captados en los meses de agosto y septiembre de 2006

	Frecuencia	Porcentaje
ISRS *	56	19.7
Tricíclicos	2	.7
Litio	14	4.9
Acido valproico	52	18.3
Carbamazepina	9	3.2
Topiramato	3	1.1
Lamotrigina	1	.4
Oxcarbazepina	3	1.1
Ninguno	144	50.7
Total	284	100.0

- *Inhibidor selectivo de la recaptura de serotonina

Un poco más de la mitad de los pacientes evaluados no utilizan ningún otro psicofármaco en su tratamiento, los mas empleados son los ISRS y el ácido valproico.

Cuadro 10. Uso de correctores en los pacientes de la Clínica de esquizofrenia captados en los meses de agosto y septiembre de 2006

	Frecuencia	Porcentaje
Usa correctores	110	38.7
No usa correctores	174	61.3
Total	284	100.0

Más de una tercera parte de los pacientes evaluados en el estudio utilizan correctores dentro de su tratamiento.

Cuadro 11. Uso de otros fármacos en los pacientes de la Clínica de esquizofrenia captados en los meses de agosto y septiembre de 2006

	Frecuencia	Porcentaje
Ninguno	262	92.3
Hipoglucemiantes	7	2.5
Hipolipemiantes	1	.4
Antihipertensivos	2	.7
Hormonas tiroideas	8	2.8
*AINES	2	.7
Otros	2	.7
Total	284	100.0

* Anti inflamatorios no esteroideos

Mas del 90% de los pacientes evaluados no utilizan otros fármacos distintos a los psicofármacos para el tratamiento de enfermedades médicas, los mas utilizados son las hormonas tiroideas y posteriormente los hipoglucemiantes orales.

Cuadro 12. Uso de otros fármacos por diagnóstico de eje I en los pacientes de la Clínica de esquizofrenia captados en los meses de agosto y septiembre de 2006

Count

	EJE_1							Total
	Esquizofrenia	T. esquizoafectivo	T. delirante primario	T. psicótico sec. a causa médica	T. esquizofreniforme	T. psicótico breve	T. psicótico sec. a uso de sust.	
Ninguno	216	15	12	10	6	2	1	262
Hipoglucemiantes	6			1				7
Hipolipemiantes	1							1
Antihipertensivos	2							2
Hormonas tiroideas	7			1				8
AINES	1		1					2
Otros	1		1					2
Total	234	15	14	12	6	2	1	284

Podemos observar que la mayoría de los pacientes que utilizan fármacos para tratar enfermedades médicas tienen el diagnóstico de esquizofrenia.

Cuadro 13. Distribución por tipo de antipsicóticos previos al tratamiento actual en los pacientes de la Clínica de esquizofrenia captados en los meses de agosto y septiembre de 2006

	Frecuencia	Porcentaje
Solo típicos	82	28.9
Solo atípicos	29	10.2
Típicos y atípicos	101	35.6
Sin tratamiento previo	72	25.4
Total	284	100.0

Casi una cuarta parte de los pacientes evaluados no tienen antecedentes de tratamiento con antipsicóticos, la mayoría tienen el antecedente de uso de ambas clases de antipsicóticos.

Cuadro 14. Edad de presentación del primer episodio psicótico en los pacientes de la Clínica de esquizofrenia captados en los meses de agosto y septiembre de 2006

	n	Rango mínimo	Rango máximo	Promedio	Desviación estandar
Edad del primer episodio psicótico	284	11	58	25.14	9.19

El intervalo de edad en todos los pacientes evaluados es de 47 años, la muestra inicio su padecimiento alrededor de cuando eran adultos jóvenes, .

Cuadro 15. Distribución por tiempo de tratamiento previo en los pacientes de la Clínica de esquizofrenia captados en los meses de agosto y septiembre de 2006

	Frecuencia	Porcentaje
< 1 año	31	10.9
1 a 5 años	63	22.2
Mas de 5 años	190	66.9
Total	284	100.0

Un poco mas de dos terceras partes de la muestra tienen mas de 5 años de ser tratados con antipsicóticos, la menor proporción son pacientes con un inicio reciente del tratamiento.

Cuadro 16. Distribución por antecedentes heredofamiliares en los pacientes de la Clínica de esquizofrenia captados en los meses de agosto y septiembre de 2006

	Frecuencia	Porcentaje
Diabetes mellitus	109	38.4
Dislipidemia	5	1.8
* EVC	7	2.5
Infarto al miocardio	6	2.1
Hipertensión	52	18.3
Ninguno	105	37.0
Total	284	100.0

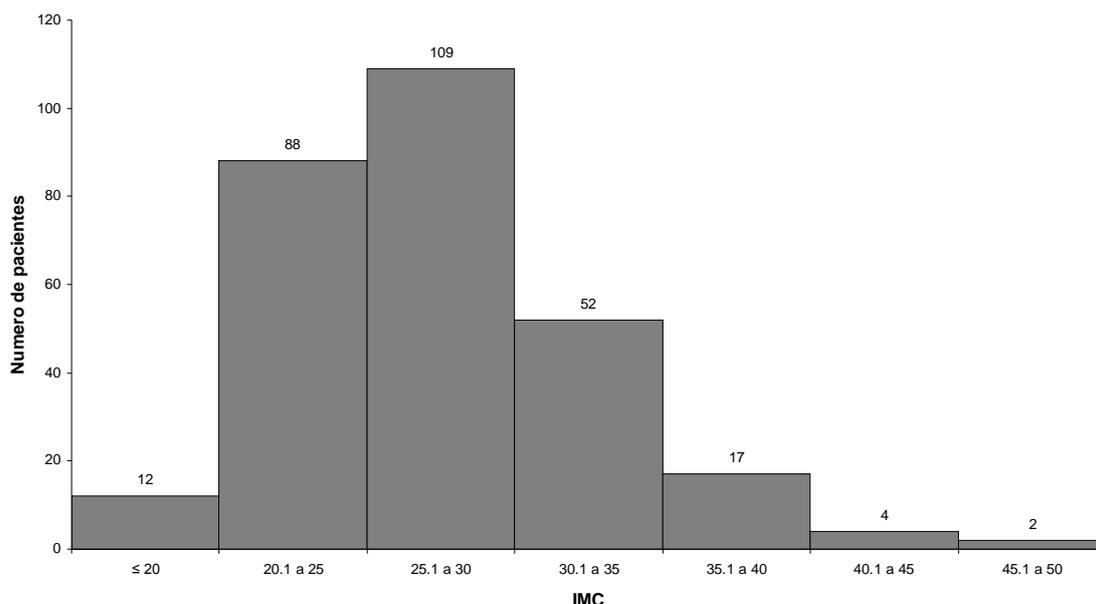
El antecedente heredofamiliar mas frecuentemente encontrado es la diabetes mellitus, con una proporción similar encontramos a los pacientes que no tienen o negaron tener un antecedente heredofamiliar de enfermedades metabólicas..

Cuadro 17. Distribución por IMC en los pacientes de la clínica de esquizofrenia captados en los meses de agosto y septiembre de 2006

	n	Rango mínimo	Rango máximo	Promedio	Desviación estandar
Indice de Masa Corporal	284	17.5	48.5	27.494	5.072

En la totalidad de los pacientes evaluados, el promedio de Indice de masa corporal se encuentra en el rango considerado como sobrepeso, el intervalo de IMC es de 31.

Gráfico 1. Distribución por IMC en los pacientes de la Clínica de esquizofrenia captados en los meses de agosto y septiembre de 2006



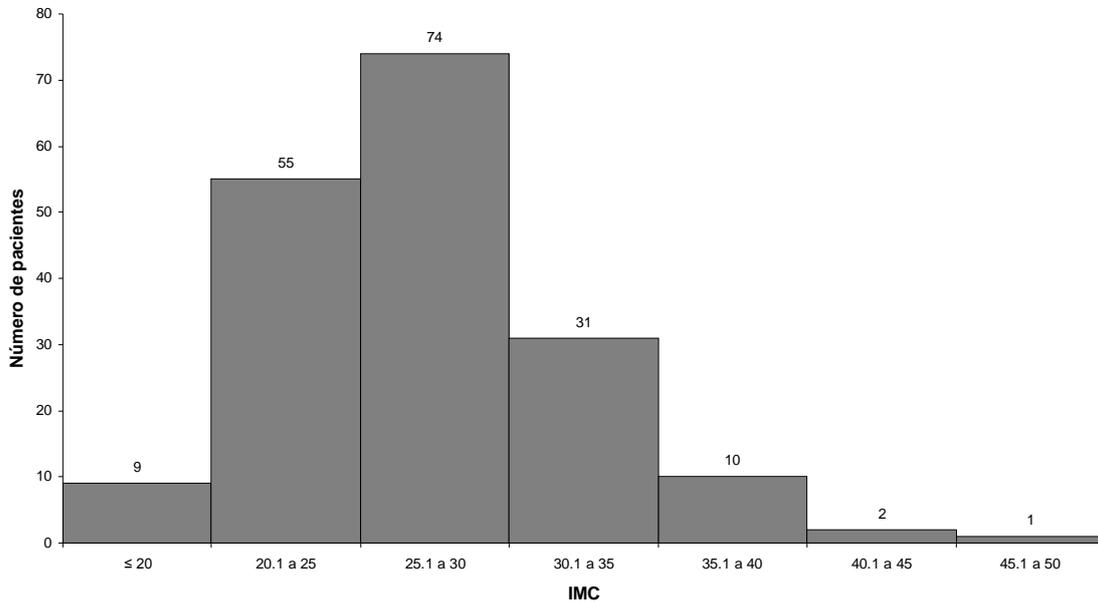
El 38.38% de la totalidad de la muestra de pacientes se encuentra ubicado en el rango correspondiente a sobrepeso. Con obesidad grado I identificamos al 18.3% de la muestra, con obesidad grado II tenemos al 5.98% de los pacientes, finalmente solo 2.11% tienen una obesidad mórbida o grado III, dos de ellos incluso rebasan los 45kg/m² de IMC.

Cuadro 18. Distribución por IMC en los pacientes del sexo masculino de la Clínica de esquizofrenia captados en los meses de agosto y septiembre de 2006

	n	Rango mínimo	Rango máximo	Promedio	Desviación estandar
Indice de Masa corporal	182	17.5	48.5	27.267	4.828

En el caso de los pacientes del sexo masculino, podemos notar que el promedio de IMC se encuentra en el rango de sobrepeso y es muy similar al promedio de la totalidad de la muestra.

Gráfico 2. Distribución por IMC, en los pacientes del sexo masculino de la Clínica de esquizofrenia captados en los meses de agosto y septiembre de 2006



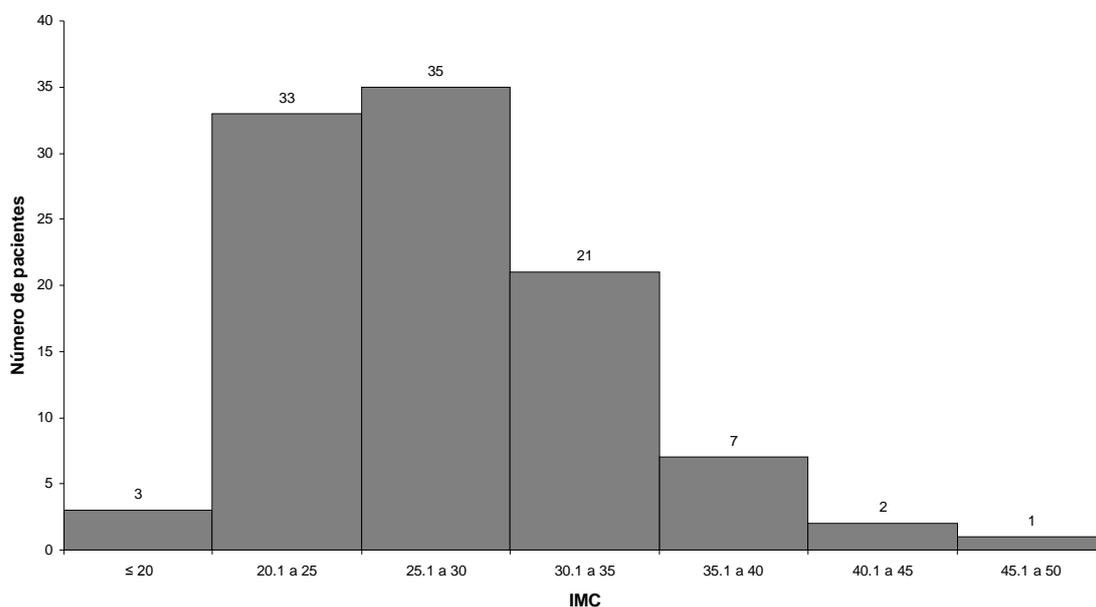
40.6% de los pacientes del sexo masculino tienen un IMC considerado como sobrepeso, solo 30.21% tienen un IMC normal.

Cuadro 19. Distribución por IMC en pacientes del sexo femenino de la clínica de esquizofrenia captadas durante los meses de agosto y septiembre de 2006

	n	Rango mínimo	Rango máximo	Promedio	Desviación estandar
Índice de Masa Corporal	102	18.2	47.2	27.898	5.482

El promedio de IMC en las mujeres de la muestra es ligeramente mayor al de los hombres y al de la totalidad de la muestra.

Grafico 3. Distribución por IMC, en pacientes del sexo femenino de la clínica de esquizofrenia captadas en los meses de agosto y septiembre de 2006



32.2% de las pacientes del sexo femenino están dentro del rango de IMC considerado como normal, 34.3% tienen un IMC considerado como sobrepeso y 30.39% tienen obesidad.

Mediante correlación de Pearson se analizaron las variables: índice de masa corporal y tiempo de tratamiento, encontrándose una correlación de 0.057 con una significancia de 0.340, lo cual indica que no existe una correlación entre el tiempo de tratamiento y el índice de masa corporal.

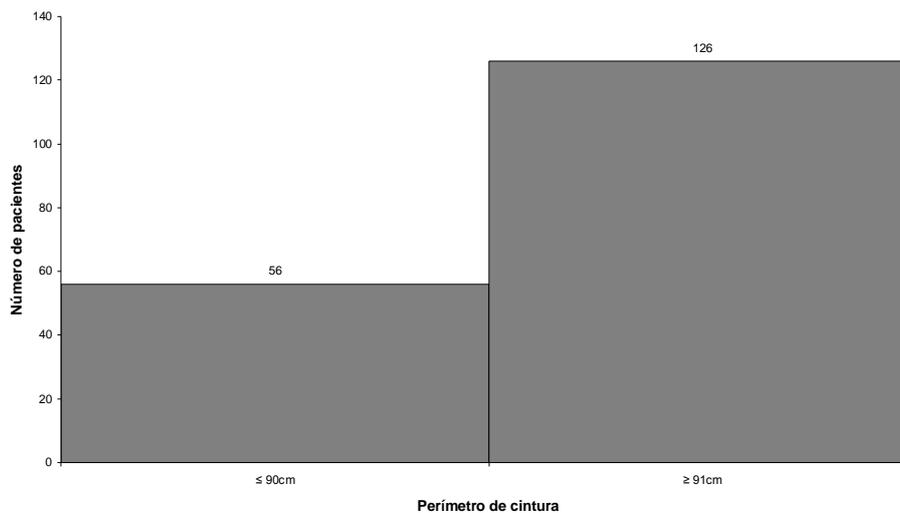
Al correlacionar las variables índice de masa corporal y edad del primer episodio, encontramos una correlación de -0.054, con una significancia de .364, lo cual nos indica que no existe una correlación entre la edad del inicio del padecimiento y el índice de masa corporal.

Cuadro 20. Distribución por perímetro de cintura en los pacientes de la Clínica de esquizofrenia captados en los meses de agosto y septiembre de 2006

	n	Rango mínimo	Rango máximo	Promedio	Desviación estandar
Perímetro de cintura	284	48	148	95.57	12.75

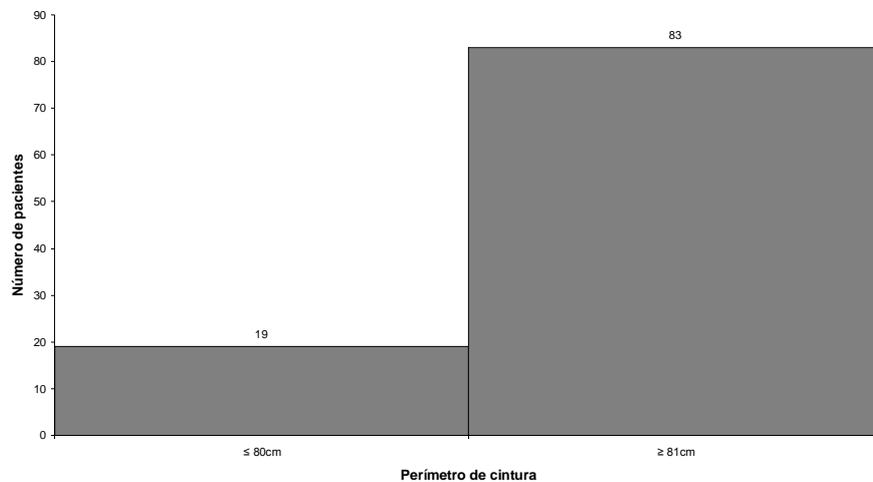
El promedio de perímetro de cintura se encuentra por arriba del límite propuesto para la población mexicana.

Gráfico 4. Distribución por perímetro de cintura, en los pacientes del sexo masculino de la Clínica de esquizofrenia captados en los meses de agosto y septiembre de 2006



El 69.23% de los pacientes del sexo masculino se encuentran por arriba del límite normal propuesto por la Secretaria de Salud.

Gráfico 5. Distribución por perímetro de cintura, en pacientes del sexo femenino de la Clínica de esquizofrenia captadas en los meses de agosto y septiembre de 2006



81.37% de las pacientes del sexo femenino tienen un perímetro de cintura mayor al valor sugerido por la Secretaría de Salud como normal, el cual es de 80cm.

Mediante correlación de Pearson se analizaron las variables perímetro de cintura e IMC, encontrándose una correlación de 0.874 con una significancia de 0.000, lo cual sugiere que existe una fuerte correlación entre IMC y perímetro de cintura.

Cuadro 21. Distribución por tensión arterial media en los pacientes de la Clínica de esquizofrenia captados en los meses de agosto y septiembre de 2006

	n	Rango mínimo	Rango máximo	Promedio	Desviación estandar
Tensión arterial media	284	60.0	123.3	87.151	10.720

En la totalidad de los pacientes evaluados, el promedio de tensión arterial media se encuentra debajo del límite considerado como normal por la OMS.

Solo 6 pacientes del sexo masculino tienen una tensión arterial medía igual o mayor a 106.6 mm de Hg; en el caso de las mujeres también fueron solo 6 pacientes las que tuvieron una TAM igual o mayor a 106.6mm Hg. El límite de 100 mm Hg fue rebasado por 19 hombres y 21 mujeres.

Mediante correlación de Pearson se analizaron las variables TAM y tiempo de tratamiento, encontrándose una correlación de 0.110, lo que sugiere que no existe una correlación entre la tensión arterial media y el tiempo de tratamiento con antipsicóticos. Con este mismo método analizamos TAM e IMC, encontrándose una correlación de 0.373, lo que sugiere que no existe una correlación entre estas dos variables.

Cuadro 22. Pacientes de la Clínica de esquizofrenia y del sexo masculino captados durante los meses de agosto y septiembre de 2006, con síndrome metabólico según los criterios de Straker

	Edad	Eje I	Otro psicofarmaco	Indice de masa corporal	Perimetro de cintura cm	Tensión arterial media mm de Hg	Colesterol mg/dl	Trigliceridos mg /dl	Glucosa mg/dl	Tratamiento actual	Dosis mg
Caso 1	48	Esquizofrenia	Ninguno	31.8	109	113.3				Haloperidol	2.5
		Trastorno delirante									
Caso 2	61	primario	Ninguno	31.1	111	106.6	187	119	199	Penfluridol	20
Caso 3	28	Esquizofrenia	Acido valproico	26.3	95	120	177	132	92	Aripiprazol	15
Caso 4	33	Esquizofrenia	Oxcarbamazepina	27.5	91	106.6				Risperidona	4
		Trastorno									
Caso 5	22	esquizoafectivo	ISRS	48.5	148	120				Perfenazina	10
Caso 6	66	Esquizofrenia	Ninguno	23.5	94	106.6				Trifluoperazina	10

Tomando en cuenta solo al perímetro de cintura y la tensión arterial media, encontramos 6 pacientes del sexo masculino que cumplen los criterios para síndrome metabólico, curiosamente el caso numero 6, tiene un índice de masa corporal normal.

Cuadro 23. Pacientes de la Clínica de esquizofrenia y del sexo femenino captados durante los meses de agosto y septiembre de 2006, con síndrome metabólico, según los criterios de Straker

	Edad	Eje I	Otro psicofarmaco	Indice de masa corporal	Perímetro de cintura cm	Tensión arterial media mm de Hg	Colesterol mg /dl	Triglicéridos mg/dl	Glucosa mg/dl	Tratamiento actual	Dosis mg
Caso 1	33	Trastorno psicótico secundario a causa médica	ISRS	36.8	121	116.6	206	126	87	Haloperidol	5
Caso 2	55	Esquizofrenia	ISRS	47.2	138	106.6	273	178	94	Haloperidol	5
Caso 3	64	Esquizofrenia	Ninguno	27.3	106	106.6				Zuclopentixol	25
Caso 4	49	Esquizofrenia	Acido Valproico	29.8	99	123.3	171	114	92	Ziprazidona	160
Caso 5	71	Trastorno delirante primario	Ninguno	27.9	88	110				Haloperidol	2

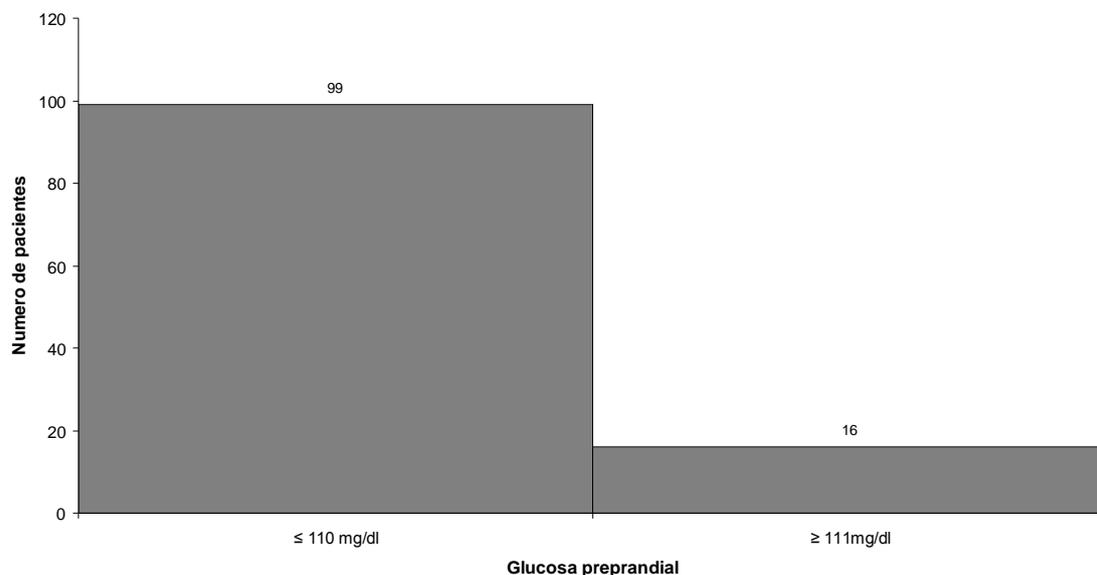
Aplicando los mismos criterios del caso anterior, podemos identificar a 5 pacientes del sexo femenino con síndrome metabólico.

Cuadro 24. Distribución por glucosa preprandial en los pacientes de la Clínica de esquizofrenia captados en los meses de agosto y septiembre de 2006

	n	Rango mínimo	Rango máximo	Promedio	Desviación estandar
Glucosa mg/dl	115	42	274	99.54	28.95

Solo el 40.49% del total de la muestra aceptó tomarse la muestra de laboratorio, el promedio se encuentra por abajo del límite considerado como normal.

Gráfico 6. Distribución de glucosa preprandial en los pacientes de la clínica de esquizofrenia captados en los meses de agosto y septiembre de 2006



Solo el 13.91% de los pacientes que aceptaron realizarse esta prueba de laboratorio rebasaron el límite de 110 mg/dl, el cual se considera como intolerancia a carbohidratos.

Mediante correlación de Pearson se analizaron las variables IMC y glucosa preprandial, encontrándose una correlación de 0.134, lo que sugiere que no existe una relación entre estas dos variables

Cuadro 25. Pacientes con intolerancia a carbohidratos

	Edad	Sexo	Eje 1	Otros psicofarmacos	Antipsicótico previo	Edad 1 ep.	T. de tx	IMC	Icirt	TAM	Colesterol
Caso 1	53	Femenino	Esquizofrenia	Ninguno	Solo típicos	20	3	38.4	127	70	190
Caso 2	39	Masculino	Trastorno delirante primario	Ninguno	Solo atípicos	38	2	24.3	90	93.3	212
Caso 3	37	Masculino	Esquizofrenia	Acido valproico	Típicos y atípicos	18	3	28.9	102	83.3	220
Caso 4	56	Femenino	Esquizofrenia	Ninguno	Ninguno	48	1	28.5	71	90	298
Caso 5	47	Masculino	Esquizofrenia	Ninguno	Ninguno	44	2	24.7	98	96.6	195
Caso 6	61	Femenino	Esquizofrenia	ISRS	Solo típicos	46	3	21.9	79	83.3	
Caso 7	61	Masculino	Trastorno delirante primario	Ninguno	Solo atípicos	47	1	31.1	111	106.6	187
Caso 8	20	Masculino	Trastorno delirante primario	Ninguno	Ninguno	15	1	25.8	92	83.3	169
Caso 9	62	Masculino	Esquizofrenia	ISRS	Típicos y atípicos	37	3	24.3	97	93.3	211
Caso 10	40	Femenino	Esquizofrenia	Acido valproico	Solo típicos	19	3	27.5	93	86.6	
Caso 11	28	Masculino	Esquizofrenia	ISRS	Solo típicos	17	3	18.7	76	90	
Caso 12	65	Masculino	Esquizofrenia	Oxcarbamazepina	Ninguno	27	1	21.9	91	90	124
Caso 13	41	Femenino	Esquizofrenia	Ninguno	Solo típicos	40	2	28.5	98	83.3	148
Caso 14	44	Masculino	Trastorno esquizofreniforme	Ninguno	Ninguno	43	2	27.5	91	76.6	253
Caso 15	35	Femenino	Trastorno psicótico secundario a causa médica	Carbamazepina	Solo típicos	34	1	24.2	79	76.6	196
Caso 16	34	Femenino	Esquizofrenia	Carbamazepina	Ninguno	18	1	38.9	127	80	103

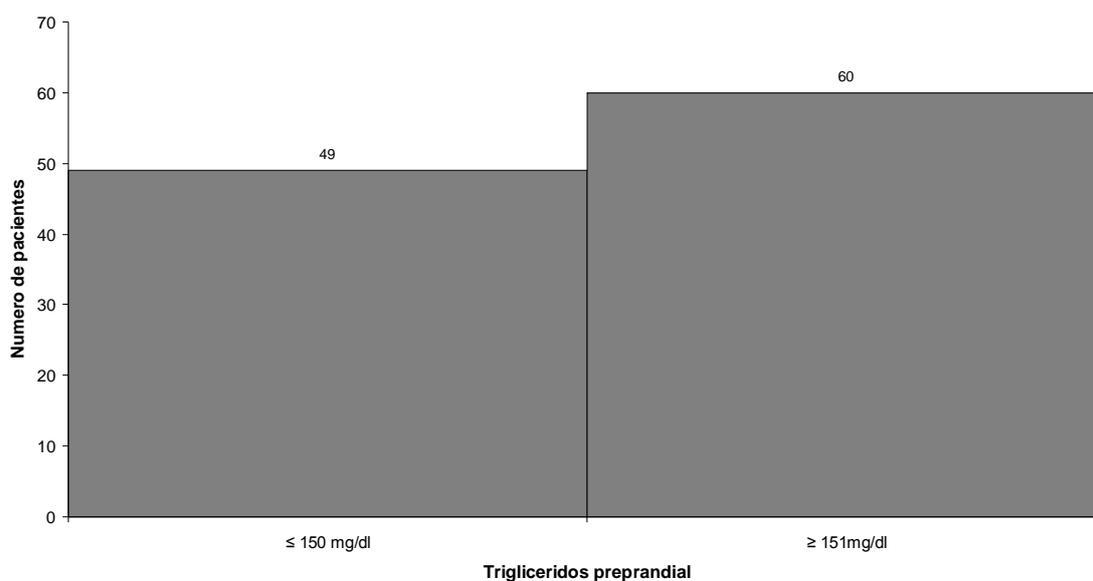
Podemos observar caso por caso a los pacientes que según el análisis de glucosa, fueron identificados como intolerantes a glucosa, algunos de ellos tienen cifras que sugieren que pudieran tener el diagnóstico de diabetes. Solo un caso, que es el que se encuentra realizado con color gris, fue identificado según los criterios de Straker como con síndrome metabólico.

Cuadro 26. Distribución por nivel de triglicéridos preprandial en los pacientes de la clínica de esquizofrenia captados en los meses de agosto y septiembre de 2006

	n	Rango mínimo	Rango máximo	Promedio	Desviación estandar
Trigliceridos mg/dl	109	19	978	226.19	189.46

Solo el 38.38% de la muestra aceptó realizarse este estudio de laboratorio, el promedio se encuentra por arriba del límite considerado como normal

Grafico 7. Distribución por nivel de triglicéridos preprandial en los pacientes de la Clínica de esquizofrenia captados en los meses de agosto y septiembre de 2006



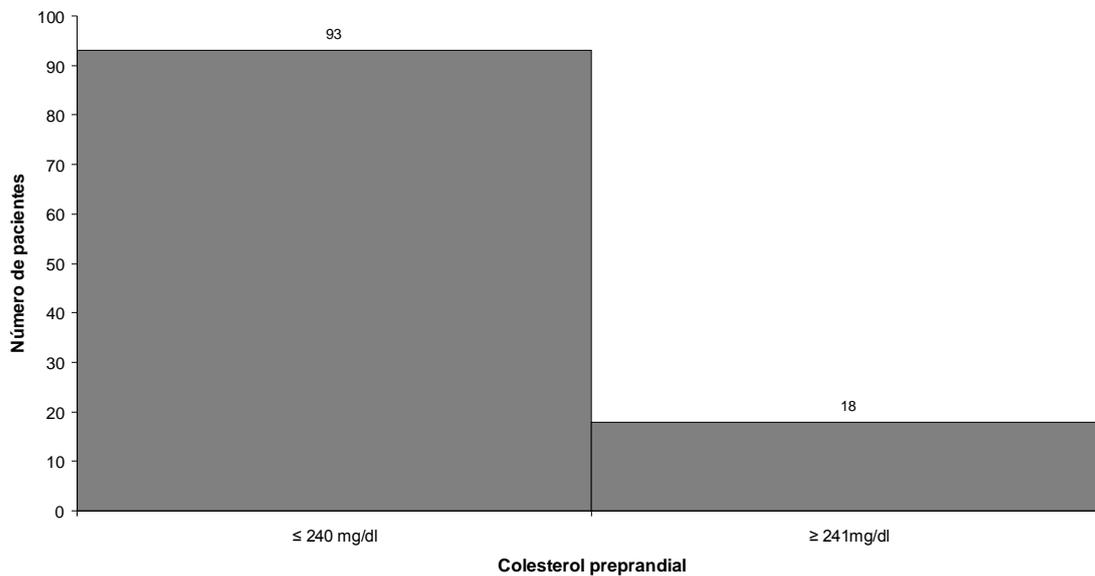
El 55.04% de los pacientes que aceptaron hacerse la prueba de triglicéridos se encuentran por arriba del valor considerado como normal

Cuadro 27
Distribución por nivel de colesterol preprandial

	n	Rango mínimo	Rango máximo	Promedio	Desviación estandar
Colesterol mg/dl	111	78	389	198.57	42.71

Solo el 39.08% de la muestra aceptó realizarse la prueba de colesterol en ayunas, el promedio se encuentra por abajo del límite considerado como normal.

Gráfico 8. Distribución por nivel de colesterol preprandial en los pacientes de la clínica de esquizofrenia captados en los meses de agosto y septiembre de 2006



El 83.78% de los pacientes que se hicieron la prueba de laboratorio, tienen un nivel de colesterol considerado como normal.

Cuadro 28. Pacientes con síndrome metabólico según el PNEC

	Edad	Sexo	Eje 1	Otros psicofarmacos	Antipsicótico previo	Edad del primer episodio	Tiempo de tratamiento previo	Índice de masa corporal	Perímetro de cintura	Tensión arterial media	Colesterol mg/dl	Triglicéridos mg/dl	Glucosa mg/dl	Tratamiento actual
Caso 3	37	Masculino	Esquizofrenia	Acido valproico	Típicos y atípicos	18	mas de 5 años	28.9	102	83.3	220	481	111	Penfluridol
Caso 5	47	Masculino	Esquizofrenia	Ninguno	Ninguno	44	mas de un año y menos de 5	24.7	98	96.6	195	163	122	Aripiprazol
Caso 7	61	Masculino	Trastorno delirante primario	Ninguno	Solo atípicos	47	menos de 1 año	31.1	111	106.6	187	119	199	Penfluridol
Caso 13	41	Femenino	Esquizofrenia	Ninguno	Solo típicos	40	mas de un año y menos de 5	28.5	98	83.3	148	153	148	Sulpiride
Caso 14	44	Masculino	Trastorno esquizofreniforme	Ninguno	Ninguno	43	mas de un año y menos de 5	27.5	91	76.6	253	978	124	Risperidona
Caso 16	34	Femenino	Esquizofrenia	Carbamazepina	Ninguno	18	menos de un año	38.9	127	80	103	155	189	Haloperidol

Solo 6 casos cumplen todos los criterios diagnósticos de síndrome metabólico según el Programa Nacional de Educación del Colesterol.

Cuadro 29. Pacientes con síndrome metabólico según la OMS

	Edad	Sexo	Eje 1	Otros psicofarmacos	Antipsicótico previo	Edad de primer episodio	Tiempo de tratamiento previo	Índice de masa corporal	Perímetro de cintura cm	Tensión arterial media mm de Hg	Colesterol mg/dl	Triglicéridos mg/dl	Glucosa mg/dl	Tratamiento actual
Caso 7	61	Masculino	Trastorno delirante primario	Ninguno	Solo atípicos	47	menos de un año	31.1	111	106.6	187	119	199	Penfluridol
Caso 16	34	Femenino	Esquizofrenia	Carbamazepina	Ninguno	18	menos de un año	38.9	127	80	103	155	189	Haloperidol

Según los criterios de la OMS, solo dos pacientes padecen síndrome metabólico, ambos pacientes también fueron identificados por los criterios del PNEC.

Cuadro 30. Distribución por tipo de tratamiento actual y dosis promedio en los pacientes de la clínica de esquizofrenia captados durante los meses de agosto y septiembre de 2006

	Frecuencia	Porcentaje	Promedio de dosis mg
Amisulpiride	7	2.5	385.7
Aripiprazol	12	4.2	20.6
Clorpromazina	1	.4	25.0
Clozapina	24	8.5	308.3
Flupentixol	7	2.5	16.0
Haloperidol	63	22.2	4.9
Olanzapina	26	9.2	15.5
Penfluridol	9	3.2	18.3
Perfenazina	7	2.5	9.8
Pipotiazina	3	1.1	48.3
Quetiapina	7	2.5	425.0
Risperidona	68	23.9	3.8
Sulpiride	14	4.9	514.2
Trifluoperazina	23	8.1	10.7
Ziprazidona	7	2.5	120.0
Zuclopentixol	6	2.1	170.3
Total	284	100.0	

De la totalidad de la muestra podemos notar que los antipsicóticos más usados son los atípicos o de segunda generación, con un porcentaje de 53.3%, el más utilizado es la risperidona, el segundo lugar es para la olanzapina y en tercer lugar la clozapina. Los antipsicóticos típicos o de primera generación son utilizados por el 46.7% de los pacientes; el más utilizado es el haloperidol, en segundo lugar se encuentra la trifluoperazina y en tercer lugar el sulpiride.

X. Discusión

En esta muestra se replicaron las características ya conocidas de los trastornos esquizofrénicos: predominio en hombres con una relación de 1.7:1, edad de inicio más temprana en hombres (17 años, promedio de 25.14 años) lo anterior hace que la enfermedad sea más severa en ellos y que no puedan terminar sus estudios de enseñanza media superior (prom. 10.67años), no tengan empleo (72.5 %) ni pareja (87%) y sólo el 18.7% tienen hijos. En un estudio publicado en 2004 se encontró información similar, se concluyó que la enfermedad ataca en mayor proporción a hombres, con una relación de 1.8:1 y con promedio de edad de inicio de 20 años (Mueser, 2004)

El predominio de diagnóstico de esquizofrenia en la muestra es lo esperado (82.4%), tomando en cuenta que el estudio se desarrollo en una clínica de subespecialidad. Es evidente la deficiencia en el diagnóstico de problemas de personalidad y la detección de la comorbilidad en el eje III (21.5%). Sería importante reevaluar el diagnóstico de eje II cuando el paciente no esté en una fase aguda de la enfermedad, ya que en la práctica clínica este diagnóstico también juega un papel importante en el pronóstico y evolución de la enfermedad.

En la muestra captada solo el 50.7% de los pacientes no utiliza ningún otro psicofármaco en el tratamiento del padecimiento mental y solo el 38.7% utilizan algún fármaco corrector de síntomas extrapiramidales.

A pesar que se detectó comorbilidad con enfermedades médicas en el 21.5% de la muestra, solo 7.7% tienen tratamiento farmacológico para su padecimiento médico. Esta misma situación es observada en los hallazgos del CATIE, donde se encontró que hasta el 30.2% de los pacientes con diabetes, 62.4% de los hipertensos y 88% de los pacientes con dislipidemia no tenían tratamiento para su padecimiento médico. (Nasrallah, 2006)

La mayoría de nuestra muestra son pacientes que tienen más de 5 años de tratamiento, (66.9%) y solo 72 pacientes (25.4%) se encontraban vírgenes a tratamiento, el 37% de la muestra negó tener algún antecedente familiar de enfermedad metabólica.

Con respecto a los parámetros metabólicos en los pacientes de la clínica de esquizofrenia del Instituto Nacional de Psiquiatría, comentaremos primero los hallazgos sobre el índice de masa corporal (IMC).

Al analizar el IMC de la totalidad de la muestra podemos observar que el promedio sitúa a la muestra obtenida durante los meses de agosto y septiembre de 2006 como pacientes con sobrepeso.

En el análisis rango por rango, se hace evidente que la mayoría de los pacientes se encuentran por arriba de los valores considerados como normales, ya que 109 tienen sobrepeso. 52 presentan obesidad grado I, 17 padecen obesidad grado II y seis pacientes con obesidad mórbida.

El promedio de IMC es mayor en las mujeres por 0.631 kg/m^2 . En los pacientes del sexo masculino 74 tienen sobrepeso, 31 tienen obesidad grado I, 10 padecen obesidad grado II y tres con obesidad mórbida.

En el caso de las mujeres 35 presentan sobrepeso, 21 obesidad grado I, siete con obesidad grado II y tres presentan obesidad mórbida.

En 1999 se publicó un trabajo que reportó hallazgos similares a los encontrados en este trabajo de tesis, por ejemplo se encontró un promedio de IMC en hombres de 26.14 y 27.36 en mujeres. (Allison, 1999). En un estudio realizado en pacientes con enfermedad mental y tratamiento psicofarmacológico se encontró que el 50% de las mujeres y el 41% de los hombres tenían obesidad, cifras mayores a las encontradas por nosotros (24.17% y 30.39% respectivamente). (Dickerson, 2006)

El segundo parámetro metabólico analizado es perímetro de cintura, con un promedio para la totalidad de la muestra de 95.57 cm. Este valor es alto, considerando que el límite para hombres es de 90 cm. y en mujeres de 80 cm. En los pacientes del sexo masculino 126 exceden este nivel y en las mujeres 83. Mediante correlación de Pearson se analizaron las variables perímetro de cintura e IMC, encontrándose una fuerte asociación entre ambas variables.

Particularmente este parámetro es considerado como un buen indicador de riesgo cardiovascular y metabólico, en el estudio mas reciente e importante realizado hasta el momento, se encontró que el 73.4% de las mujeres y el 36.6% de los hombres excedían los límites de perímetro de cintura, situación parecida a lo encontrado en nuestro estudio. (McEvoy, 2005)

Según los criterios del PNEC la tensión arterial límite es de 130/85 mm Hg y según la OMS de 140/90 mm Hg, lo que corresponde en tensión arterial media a 100mm Hg y 106.6 mm Hg respectivamente. En la totalidad de la muestra la cifra mínima de TA media fue 60 mm Hg y la máxima 123.3 mm Hg, el promedio es 87.151 mm Hg. Solo seis hombres y seis mujeres rebasaron el límite propuesto por la OMS; 19 hombres y 21 mujeres rebasaron el límite del PNEC.

En un artículo publicado en el año 2005 se propone que solo con el perímetro de cintura y la tensión arterial se puede diagnosticar hasta el 95% de los pacientes con síndrome metabólico, dicha investigación tomó como cifra límite de tensión arterial 140/90 mm Hg que corresponde a 106.6 mm Hg de tensión arterial media. Debido a que no todos los pacientes aceptaron realizarse los estudios de laboratorio, evaluaremos a los integrantes de la muestra con dichos criterios.

De acuerdo a lo anterior tenemos a 11 pacientes con síndrome metabólico, el caso numero 1 cumple con los dos criterios descritos y además un IMC de 31.8 kg/m² el cual califica para obesidad grado I, el caso numero 2 también con obesidad grado I y niveles de glucosa de 199 mg/dl, este paciente ya contaba con el diagnóstico de diabetes mellitus; los casos numero 3 y 4 tienen un IMC

que los sitúa en sobrepeso, el caso 5 tiene un IMC de 48.5 kg/m^2 lo que lo hace portador de obesidad mórbida y finalmente el caso 6 que solo tiene los dos criterios diagnósticos, pero un IMC normal. El caso 1 de las pacientes del sexo femenino tiene un IMC de 36.8 kg/m^2 , el caso 2 tiene obesidad mórbida y una cifra elevada de colesterol; el caso 3 tiene sobrepeso; el caso 4 y el 5 solo sobrepeso.

Si bien se puede identificar claramente que el perímetro de cintura y la TAM se encuentran alterados, en los pacientes identificados no se cumplen los criterios propuestos por la OMS y el PNEC, lo cual nos hace pensar que si solo tomamos en cuenta estos dos criterios se tiende a sobrediagnosticar síndrome metabólico, esto se corroborará posteriormente.

Solo 115 pacientes aceptaron realizarse el análisis de glucosa preprandial, la cifra mínima fue de 42 mg/dl y la más alta de 274 mg/dl , el promedio de 99.54 mg/dl , lo cual es considerado como normal. Caso por caso, podemos observar que solo 16 pacientes rebasaron el límite de 110 mg/dl de glucosa.

Los pacientes que aceptaron tomarse la muestra de sangre para analizar los triglicéridos preprandiales fueron 109, la cifra mínima fue de 19 mg/dl y la máxima 978 mg/dl , el promedio es de 226.19 mg/dl , este promedio se encuentra por arriba del límite normal, situado en 150 mg/dl . Analizando caso por caso podemos notar que 60 de los pacientes de la muestra se encuentran por arriba de este límite.

En el caso de colesterol, fueron 111 pacientes lo que se analizaron, la cifra mínima fue de 78 mg/dl y la máxima de 389 mg/dl , con un promedio de 198.57 , el límite normal esta situado en 240 mg/dl , podemos notar que el promedio se encuentra por debajo de esta cifra. En el análisis caso por caso, se observa que solo 18 pacientes de la muestra se encuentran por arriba de este nivel.

Según los criterios diagnósticos del PNEC para síndrome metabólico, solo tenemos seis casos, dos mujeres y cuatro hombres, con edades desde los 34 a los 61 años, los diagnósticos son diversos, pero cuatro tienen diagnóstico de

esquizofrenia, uno de trastorno esquizofreniforme y uno con trastorno delirante primario. Solo dos de ellos toman otros psicofármacos que inciden en el peso corporal, con respecto al antipsicótico utilizado previamente, se observa que no existe una preferencia; de hecho tres de ellos no tienen antecedente de tratamiento anterior al actual; las edades de inicio del primer episodio psicótico son diversas, pero se puede observar que cuatro de ellos iniciaron después de la quinta década de la vida; solo un paciente tiene más de 5 años de tratamiento, el resto tienen menos de 5 años o incluso menos de 1 año.

Con respecto a los criterios diagnósticos de la OMS, solo pudimos detectar a dos pacientes con síndrome metabólico, un hombre y una mujer, los cuales ya habían sido identificados con los criterios del PNEC. Haciendo una comparación entre las diferencias de los pacientes detectados por cada grupo de criterios diagnósticos, podemos notar que los de la OMS son más estrictos, ya que solo consideran a pacientes con un IMC corporal superior a 30 kg/m^2 , de allí que los otros cuatro pacientes detectados por el PNEC se descarten cuando se les exige un IMC mayor a 30.

Con respecto a la prevalencia del síndrome metabólico, tenemos la referencia del estudio CATIE, el cual utilizó los criterios diagnósticos del PNEC para síndrome metabólico y encontró una prevalencia del 40.9%, cifra que resulta muy elevada comparado con nuestros seis casos detectados. (McEvoy, 2005)

Finalmente y a manera de censo hacemos una descripción de los tratamientos farmacológicos más utilizados en la clínica de esquizofrenia. Donde podemos notar que los más utilizados en la muestra captada en los meses de agosto y septiembre de 2006 son los antipsicóticos atípicos, que se usan en 53.3% de los pacientes. Los antipsicóticos típicos aun se usan en una proporción considerable de los pacientes de la clínica, con un 46.7% de las preferencias.

Las limitaciones de este estudio son las siguientes:

No participó la totalidad de los pacientes de la clínica de esquizofrenia

No todos los pacientes aceptaron realizarse las pruebas de laboratorio, por lo que no se incluyó la descripción de la totalidad de la muestra para estas variables y para hacer el diagnóstico de síndrome metabólico.

No se incluyó análisis de orina para detectar microalbuminuria y no se obtuvo el índice cintura cadera, ambos criterios de la OMS para hacer el diagnóstico de síndrome metabólico.

Es un estudio transversal, el cual solo refleja el estado de los pacientes en el momento de ser evaluados, y no se puede hacer ninguna inferencia causal entre los efectos metabólicos y el uso de antipsicóticos.

Para posteriores estudios se sugiere realizar un estudio con metodología propia de un ensayo clínico para poder estudiar la asociación entre el uso de antipsicóticos u otros psicofármacos y el aumento de peso y alteraciones en parámetros metabólicos; además de estudiar detalladamente los hábitos higiénico-dietéticos de los pacientes de la clínica de esquizofrenia y su estilo de vida

Finalmente y mas importante, se sugiere continuar con el registro y análisis de los parámetros metabólicos de los pacientes de la clínica de esquizofrenia, con el fin de conocer mejor a los pacientes, no abandonar el campo médico que nos ofrece la práctica clínica de la psiquiatría y tomar decisiones clínicas tomando en cuenta al paciente de forma integral

Se propone que como parte de la evaluación clínica del paciente en la clínica de esquizofrenia, se implemente una cartilla, donde se incluya el registro periódico de los parámetros metabólicos. Esta cartilla debería llenarse al inicio del tratamiento, a los 4, 8 y 12 meses de iniciado el tratamiento, posteriormente cada 6 meses. Deberá incluir el registro de los diagnósticos del paciente, medicamentos utilizados y dosis, además del peso, IMC, tensión arterial, perímetro de cintura, glucosa, triglicéridos y colesterol. Se anexa la propuesta del formato.

XI. Conclusiones

El promedio de IMC (27.494 kg/m^2) se encuentra en los niveles considerados como sobrepeso, por lo que concluimos que la población que asistió a consulta externa de la clínica de esquizofrenia durante los meses de agosto y septiembre de 2006 tiene sobrepeso. 109 pacientes tienen sobrepeso y 75 pacientes padecen obesidad, 6 de ellos mórbida.

El promedio de tensión arterial media es de 87.151 mm de Hg, este parámetro no se encuentra alterado en la población que participó en el estudio. Solo 12 pacientes (4.2%) rebasaron el límite de la OMS de 106.6 mm de Hg y 40 pacientes (14.08%) rebasaron el límite del PNEC de 100 mm de Hg.

El límite de 80 cm. de perímetro de cintura en mujeres es sobrepasado por 83 pacientes y el límite en los hombres de 90 cm. es excedido por 126 pacientes.

En los 115 pacientes que aceptaron realizarse la glucosa en ayunas, el promedio es de 99.54 mg/dl, lo cual es menor al límite de 110 mg/dl. Solo 16 pacientes rebasaron este límite.

Solo 109 pacientes se realizaron el análisis de triglicéridos, el promedio fue de 226.19mg/dl, el límite es hasta 150mg/dl, 60 pacientes lo rebasaron.

111 se analizaron el colesterol en ayunas, la cifra promedio es de 198.57 mg/dl, por abajo del límite que es hasta 240 mg/dl. 18 pacientes excedieron este límite.

Para hacer el diagnóstico de síndrome metabólico utilizamos 3 criterios:

- 1- Los expuestos por Straker en su artículo publicado en 2005, donde propone que solo con perímetro abdominal y tensión arterial se diagnostican hasta el 95% de los casos de síndrome metabólico.
- 2- Los criterios del Programa Nacional para la Educación sobre el Colesterol.
- 3- Los criterios de la OMS.

Según el primero, tenemos 11 casos, 6 hombres y 5 mujeres, estos criterios pueden ser utilizados en lugares donde se carezca de análisis de laboratorio o incluso de una báscula con estadímetro, lo cual no es la situación del INPRF.

Según los criterios del PNEC tenemos 6 pacientes con síndrome metabólico, 4 hombres y dos mujeres; solo uno de estos fue identificado también por los criterios anteriores.

Según los criterios de la OMS, solo existen 2 pacientes con síndrome metabólico, 1 por cada sexo.

Cartilla de parámetros metabólicos
Clínica de Esquizofrenia
Instituto Nacional de Psiquiatría Ramón De la Fuente Muñiz

Nombre del paciente:

Expediente:

Diagnósticos

Medición: IMC Perímetro de cintura: TA: Glucosa: Triglicéridos: Colesterol:	Medición: IMC Perímetro de cintura: TA: Glucosa: Triglicéridos: Colesterol:	Medición: IMC Perímetro de cintura: TA: Glucosa: Triglicéridos: Colesterol:
Medición: IMC Perímetro de cintura: TA: Glucosa: Triglicéridos: Colesterol:	Medición: IMC Perímetro de cintura: TA: Glucosa: Triglicéridos: Colesterol:	Medición: IMC Perímetro de cintura: TA: Glucosa: Triglicéridos: Colesterol:
Medición: IMC Perímetro de cintura: TA: Glucosa: Triglicéridos: Colesterol:	Medición: IMC Perímetro de cintura: TA: Glucosa: Triglicéridos: Colesterol:	Medición: IMC Perímetro de cintura: TA: Glucosa: Triglicéridos: Colesterol:

**CLINICA DE ESQUIZOFRENIA
INSTITUTO NACIONAL DE PSIQUIATRIA
FORMATO DE REGISTRO**

**“Caracterización metabólica de los pacientes de la clínica de
esquizofrenia”**

I. DATOS GENERALES.

1.NOMBRE _____ 2.Expediente: _____
3.- EDAD _____ 4.- SEXO M (1) F (2) 5. - ESCOLARIDAD (en años): _____

6.- .ESTADO CIVIL con pareja (1) sin pareja (2) 7.-HIJOS: SI (1) NO(2)

8.- CLASIFICACION SOCIOECONÓMICA: 1-2-3-4-5-6

9.- OCUPACION: _____

10.- _____ DX _____ POR _____ EJES: _____

11- Otros psicofármacos utilizados actualmente,
dosis _____

12- Otros tratamientos farmacológicos
actuales _____

13- Que antipsicóticos ha utilizado previamente

14- Antecedentes heredofamiliares para diabetes mellitus, dislipidemia, EVC, infarto al
miocardio o hipertensión_(Si, no y
quienes) _____

II. DATOS CLÍNICOS.

FECHA DE MEDICION _____

Peso. _____ kg Altura. _____ metros IMC. _____ l.

Cintura: _____ cm

TA. _____ mmHg

Tratamiento farmacológico. (Nombre, dosis, tiempo).

Estudios de laboratorio

FECHA: _____

Colesterol total. _____

Trigliceridos. _____

Glucosa en ayunas. _____

XII. Referencias Bibliográficas

1. Ahlberg A, et al: Depression and anxiety symptoms in relation to anthropometry and metabolism in men. *Psychiat Res*, 112: 101-110, 2002
2. Allison D, et al. Antipsychotic-induced weight gain: A comprehensive research synthesis. *Am J Psychiat*, 11:1686-1696,1999
3. Allison D, et al: The distribution of body mass index among individuals with and without schizophrenia. *J. Clin. Psychiat*, 60:215-220, 1999
4. Argiles JM, et al: Journey from cachexia to obesity by TNF. *FASEB J*, 11:743-751, 1997
5. Baptista T, et al: Body weight gain induced by antipsychotic drugs: mechanisms and management. *Acta Psychiat Scand*, 100: 3-13, 1999
6. Baptista T, et al: Endocrine and metabolic profile in the obesity associated to typical antipsychotic drug-administration. *Pharmacopsychiatry*, 46: 829-834, 2001
7. Baptista T, et al: Obesity and related metabolic anomalies during antipsychotic drug administration: Mechanisms, management and research perspectives. *Pharmacopsychiatry*, 35: 205-219, 2002
8. Boden G, et al: Role of fatty acids in the pathogenesis of insulin resistance and NIDDM. *Diabetes*, 46: 3-10, 1997
9. Bouchard R, et al: Atypical antipsychotics and cardiovascular risk in schizophrenic patients. *J Clin Psychiat*, 21: 110-111, 2001
10. Brambilla F, et al: Glucose-insulin metabolism in chronic schizophrenia. *Dis Nerv Syst*, 37:8-103, 1976
11. Brambilla F, et al: Neuroendocrine effects of haloperidol therapy in chronic schizophrenia. *Psychopharmacologia*, 44:17-22, 1975
12. Bressan R, et al: Is regionally selective D2/D3 dopamine occupancy sufficient for atypical antipsychotic effect? An in vivo quantitative epidepride SPECT study of amisulpride-treated patients. *Am J Psychiat*, 160: 1413-1420, 2003
13. Briej D, et al: Chronic treatment with neuroleptic drugs and weight gain. *Dissert Abs Int*, 45: 3653, 1985
14. Bullo-Bonet M, et al: Tumour necrosis factor, a key role in obesity? *FEBS Let*, 20: 34-38, 1999

15. Carlsson A: Focusing on dopaminergic stabilizers and 5-HT_{2A} receptor antagonists. *Curr Opin Drug Disc*, 2: 22-24, 2000
16. Cavazzoni P, et al: A pharmacoepidemiological study of diabetes mellitus and antipsychotic treatment in the US. Presented at the 41th annual meeting of the New Clinical Drug Evaluation Unit, Phoenix, Arz, May 28-31, 2001.
17. Chen H, et al: Evidence that the diabetes gene encodes the leptin receptor: identification of a mutation in the leptin receptor gene in db/db mice. *Cell*, 84: 491-495, 1996
18. Cohen B, et al: Modulation of insulin activities by leptin. *Science*, 274:1185-1188, 1996
19. Collaborative working group on clinical trial evaluations: Evaluating the effects of antipsychotics on cognition in schizophrenia. Collaborative working group on clinical trial evaluations. *J Clin Psychiat*, 59 (Suppl 12): 31-39, 1998
20. Davis JM, et al: Important issues in the drug treatment of schizophrenia. *Schizophrenia Bull*, 6: 70-87, 1980
21. Dickerson F, et al: Obesity among individuals with serious mental illness. *Acta Psychiat Scand*. 113(4):306-13, 2006
22. Dynes J, et al: Diabetes in schizophrenia and diabetes in nonpsychotic medical patients. *Dis Nerv Syst*, 30: 341-344, 1969
23. Farde L, et al: Positron emission tomographic analysis of central D1 and D2 dopamine receptor occupancy in patients treated with classical neuroleptics and clozapine. Relation to extrapyramidal side effects. *Arch Gen Psychiat*, 49: 538-544, 1992
24. Fernald L, et al: High prevalence of obesity among the poor in Mexico. *JAMA – J Am Med Assoc*, 291: 2545-2546, 2004
25. Fischman AJ, et al: Positron emission tomographic analysis of central 5-hydroxytryptamine₂ receptor occupancy in healthy volunteers treated with novel antipsychotic agent, ziprasidone. *J Pharmacol Exp Ther*, 279: 939-947, 1996
26. Floris M, et al: Effect of amantadine on weight gain during olanzapine treatment. *Eur Neuropsychopharm*, 11:181-181, 2001
27. Friedman J, et al: Leptin and the regulation of body weight in mammals.

Nature, 395: 763-770, 1998

28. Gaebel W. Towards the improvement of compliance: the significance of psycho-education and new antipsychotic drugs. *Int Clin Psychopharm*, 12 (Suppl 1): 37-42, 1997
29. Garnica P R: Esquizofrenia: Guía para los familiares del paciente. UNAM, 1998.
30. Ghaeli P, et al: Serum triglyceride levels in patients treated with clozapine. *Am J Health-Syst Ph*, 53: 2079-2081, 1996
31. Haack M, et al: Plasma levels of cytokines and soluble cytokine receptors in psychiatric patients upon hospital admission: effects of confounding factors and diagnosis. *Journal Psychiat Res*, 33: 407-418, 1999
32. Haffner S, et al: Prospective analysis of the insulin-resistance syndrome (syndrome X). *Diabetes*, 41: 715-722, 1992
33. Hagg S, et al: Prevalence of diabetes and impaired glucose tolerance in patients treated with clozapine compared with patients treated with conventional depot neuroleptics medications. *J Clin Psychiat*, 59:294-299, 1998
34. Hannerz, H. et al: Life expectancies for individuals with psychiatric diagnosis. *Public Health*, 115: 328-337, 2001
35. Haupt D, et al: Hyperglycemia and antipsychotic medication. *J Clin Psychiat*, Suppl 27: 15-26, 2001
36. Heiskanen T, et al: Metabolic syndrome in patients with schizophrenia. *J Clin psychiat*, 64: 575-579, 2003
37. Henderson D, et al: Atypical antipsychotic agents and glucose metabolism. Presented at the 40th annual meeting of the new clinical drug evaluation unit Boca Raton Fla US 2000
38. Henderson D, et al: Clinical experience with insulin resistance, diabetic ketoacidosis and type 2 diabetes mellitus in patients treated with atypical antipsychotics. *J Clin Psychiat*, Suppl 27: 10-14, 2001
39. Jackson H, et al: Comparison of the effects of sibutramine and other monoamine reuptake inhibitors on food intake in the rat. *Brit J Pharmacol*, 121: 1758-1762, 1997
40. Jones B, et al: Weight change and atypical antipsychotic treatment in

- patients with schizophrenia. *J Clinl Psychiat*, 62 (Suppl 2): 41-44, 2001
41. Joukamaa, M. et al: Mental disorders and cause-specific mortality. *Brit J Psychiat*, 179:498-502, 2001
 42. Kane JM: Pharmacologic treatment of schizophrenia. *Biol Psychiat*, 46: 1396-1408, 1999
 43. Kane JM: The current status of neuroleptic therapy. *J Clin Psychiat*, 59 (Suppl. 19): 5-8, 1989
 44. Kapur S, et al: Clinical and theoretical implications of 5-HT_{2A} and D2 receptor occupancy of clozapine, risperidone and olanzapine in schizophrenia. *Am J Psychiat*, 156: 286-293, 1999
 45. Kapur S, et al: Does fast dissociation from the dopamine D2 receptor explain the action of atypical antipsychotics? A new hypothesis. *Am J Psychiat*, 158: 360-369, 2001
 46. Keck PJ, et al: Ziprasidone 40 and 120 mg/day in the acute exacerbation of schizophrenia and schizoaffective disorder: a 4- week placebo-controlled trial. *Psychopharmacology*, 140: 173-184, 1998
 47. Kellerer M, et al: Insulin signal transduction: possible mechanisms for insulin resistance. *Clin Endocrinol*, 107:97-106, 1999
 48. Ketter T, et al: Positive and negative psychiatric effects of antiepileptic drugs in patients with seizure disorders. *Neurology*, 53: 53-67, 1999
 49. Kinon B, et al: Long-term olanzapine treatment: weight change and weight-related health factors in schizophrenia. *J Clin Psychiat*, 62: 92-100, 2001
 50. Kinsbury S, et al: The apparent effects of ziprasidone on plasma lipids and glucose. *J Clin Psychiat*, 62: 347-349, 2001
 51. Kishi K, et al: Bradykinin directly triggers GLUT4 translocation via an insulin independent pathway. *Diabetes*, 47:550-558, 1998
 52. Korenyi C, et al: Chlorpromazine induced diabetes. *Dis Nerv Syst*, 29: 827-827, 1968
 53. Lawler CP, et al: Interactions of the novel antipsychotic aripiprazole with dopamine and serotonin receptor subtypes. *Neuropsychopharmacol*, 20: 612-627, 1999;
 54. Lee T, et al: Binding of 3H neuroleptics and 3H apomorphine in schizophrenic brains. *Nature*, 274: 897-900, 1978

55. Leibowitz S, et al: Neurochemical systems of the hypothalamus: control of feeding and drinking behavior and water-electrolyte excretion. Handbook of the hypothalamus, 1980
56. Liebzeit K, et al: New onset diabetes and atypical antipsychotics: *Eur Neuropsychopharm*, 11: 25-32, 2001
57. Lund B, et al: Clozapine use in patients with schizophrenia and the risk of diabetes, hyperlipidemia and hypertension. *Arch Gen Psychiat*, 58: 1172-1176, 2001
58. Mahmoud R, et al: Differential effects of antipsychotics on type II diabetes: findings from a large health plan database. Presented at the 39th annual meeting of the American College of Neuropsychopharmacology. Dec. 10-14 2000
59. Martinot JL, et al: In vivo characteristics of dopamine D2 receptor occupancy by amisulpride in schizophrenia. *Psychopharmacology*, 124: 154-158, 1996
60. Matthaei S, et al: Pathophysiology and pharmacological treatment of insulin resistance. *Endocr Rev*, 21: 585-618, 2000
61. Mc Evoy J, et al: Prevalence of the metabolic syndrome in patients with **schizophrenia**: baseline results from the Clinical Antipsychotic Trials of Intervention Effectiveness (CATIE) **schizophrenia** trial and comparison with national estimates from NHANES III. *Schizophrenia Research*. 80(1):19-32, 2005
62. Melkersson K, et al: Elevated levels of insulin, leptin and blood lipids in olanzapine-treated patients with schizophrenia or related psychoses. *J Clin Psychiat*, 61:742-749, 2000
63. Melkersson K, et al: Elevated levels of insulin, leptin and blood lipids in olanzapine-treated patients with schizophrenia and related psychoses. *J Clin Psychiat*, 60:556-557, 1999
64. Meltzer HY, et al: Classification of typical and atypical antipsychotic drugs on the basis of dopamine D1, D2 and serotonin₂ pKi values. *J Pharmacol Exp Ther*, 251: 238-246, 1989
65. Meyer J, et al: Effects of atypical antipsychotics on weight and serum lipid levels. *J Clin Psychiat*, 62: 27-34, 2001
66. Mir T, et al: Atypical antipsychotics and hyperglycemia. *Int Clin*

Psychopharm, 16:63-73, 2001

67. Mueser K, et al: Schizophrenia. *The Lancet*, 346:678-682, 1995
68. Nasrallah H, et al: Low rates of treatment for hypertension, dyslipidemia and diabetes in schizophrenia: data from the CATIE schizophrenia trial sample at baseline. *Schizophrenia Research*. 86(1-3):15-22, 2006
69. National cholesterol education program expert panel on detection, evaluation and treatment of high blood cholesterol in adults (adult treatment panel III). Executive summary of the third report of the national cholesterol education program (NCEP) Expert panel on detection, evaluation, and treatment of high blood cholesterol in adults (Adult treatment panel III). *JAMA- J Am Med Assoc*, 285: 2486-2497, 2001
70. Organización Mundial de la Salud, Clasificación Internacional de las enfermedades, Décima revisión. 1990.
71. Peraldi P, et al: TNF-alfa and insulin resistance: summary and future prospects. *Mol Cell Biochem*, 182:169-175, 1998
72. Randle P, et al: The glucose fatty-acid cycle: its role in insulin sensitivity and the metabolic disturbances of diabetes mellitus. *Lancet*, 1:785-789, 1963
73. Remington G, et al: Atypical antipsychotics: are some more atypical than others?. *Psychopharmacology*, 148: 3-15, 2000
74. Sacks F, et al: Metabolic Syndrome: Epidemiology and consequences *J Clin Psychiat*, 65 (Suppl 18):3 -12, 2004
75. Scherrer U, et al: Body fat and sympathetic nerve activity in healthy subjects. *Circulation*, 89: 2634-2640, 1994
76. Schoemaker H, et al: Neurochemical characteristics of amisulpride, an atypical dopamine D2/D3 receptor antagonist with both presynaptic and limbic selectivity. *J Pharmacol Exp Ther*, 280: 83-97, 1997
77. Seeman P, et al: Rapid release of antipsychotic drugs from dopamine D2 receptors: an explanation for low receptor occupancy and early clinical relapse upon withdrawal of clozapine and quetiapine. *Am J Psychiat*, 156: 876 – 884, 1999
78. Shimizu H, et al: Leptin stimulates insulin secretion and synthesis in HIT-T 15 cells. *Peptides*, 18:1263-1266, 1997
79. Silvestri S, et al: Increased dopamine D2 receptor binding after long-term

treatment with antipsychotics in humans: a clinical PET study. *Psychopharmacology*, 152: 174-180, 2000

80. [Sindrome metabólico, desarrollo simultáneo de enfermedades crónicas](http://www.salud.gob.mx/ssa_app/noticias/datos/2005-07-24_1538.html)
Comunicado de prensa No. 379. 2005
http://www.salud.gob.mx/ssa_app/noticias/datos/2005-07-24_1538.html
81. Spivak B, et al: Diminished suicidal and aggressive behavior, high plasma norepinephrine levels, and serum triglyceride levels in chronic neuroleptic-resistant schizophrenic patients maintained on clozapine. *Clin Neuropharmacol*, 21: 245-250, 1998
82. Stanley B, et al: NMDA receptor coagonist glycine site: evidence for a role in lateral hypothalamic stimulation of feeding. *Am J Physiol*, 273: 790-796, 1997
83. Straker, D. et al: Cost-effective screening for the metabolic syndrome in patients treated with second generation antipsychotic medications. *Am J Psychiat*, 162: 1217-1221, 2005
84. Sussman N, et al: Atypical neuroleptics and glucose regulations. *Primary Care Psychia*, 6: 38-40, 1999
85. Tacott L, et al: Eating disorder and epilepsy in mice lacking 5-HT_{2c} serotonin receptors. *Nature*, 374:542-546, 1995
86. Thonnard-Neumann E, et al: Phenothiazines and diabetes in hospitalized women. *Am J Psychiat*, 124:978-982, 1968
87. Wing R, et al: Waist to hip ratio in middle-aged women: associations with behavioral and psychological factors and with changes in cardiovascular risk factors. *Arterioscler Thromb*, 11: 1250-1257, 1991
88. Wirshing D, et al: Novel antipsychotics: comparison of weight gain liabilities. *J Clin Psychiat*, 60: 358-363, 1999
89. World Health Organization. Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications, pt 1: Diagnosis and classification of diabetes mellitus. Geneva, Switzerland: World Health Organization, 1999
90. Xiberas X, et al: In vivo extraestriatal and strial D2 dopamine receptor blockade by amisulpride in schizophrenia. *J Clin Psychopharmacol*; 21: 207-214, 2001
91. Yanovski J, et al: Recent advances in Basic obesity research. *JAMA-J Am*

Med Assoc 282: 1504-1506,1999;

92. Young JL, et al: Medication compliance in schizophrenia: codification and update. *B Am Acad Psych Law*, 14: 105-122, 1986