

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

FACULTAD DE MEDICINA

DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSTGRADO E INVESTIGACIÓN

**PREVALENCIA DEL SINDROME METABOLICO EN PACIENTES ESQUIZOFRENICOS  
ADULTOS EN TRATAMIENTO EN FASE DE MANTENIMIENTO CON ANTIPSICOTICOS  
ATIPICOS.**

TRABAJO DE INVESTIGACION QUE PRESENTA

DRA. ALINE SERRANO CALDERON.

PARA OBTENER EL DIPLOMA DE LA ESPECIALIDAD

PSIQUIATRIA

ASESOR DE TESIS

DRA. DIANA MOLINA VALDESPINO

DRA. ROSA L. DIAZ MARTINEZ.

AÑO

2007



Universidad Nacional  
Autónoma de México



**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.

## **INDICE.**

- 1) PORTADA
- 2) INDICE
- 3) RESUMEN
- 4) INTRODUCCION
- 5) SUMMARY
- 6) MARCO TEORICO
- 7) PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA
- 8) JUSTIFICACION
- 9) OBJETIVOS
- 10) HIPOTESIS
- 11) MATERIAL Y MÉTODOS.
- 12) RESULTADOS
- 13) DISCUSIÓN
- 14) CONCLUSIONES.
- 15) BIBLIOGRAFIA.
- 16) ANEXOS

## RESUMEN.

El síndrome metabólico (SM) consiste en una constelación de factores de riesgo mayores para enfermedades cardiovasculares y anormalidades metabólicas. Se presenta en la población general mexicana con una prevalencia de 21.4%. En los pacientes esquizofrénicos se ha observado que la expectativa de vida se reduce hasta el 20% y cerca del 60% de las muertes en esquizofrenia son causadas por enfermedades cardiovasculares, duplicándose la prevalencia del SM en esta población.

Método: En una muestra de 40 pacientes esquizofrénicos adultos en control, se realizó una historia clínica completa, con exploración física y estudios de laboratorio, en donde se incluyeron niveles de glucosa en ayuno, niveles de triglicéridos y niveles de HDL. Utilizando los criterios de la ATP III para diagnosticar síndrome metabólico y DSMIV para diagnóstico de esquizofrenia.

Resultados: Se encontró SM en 18 pacientes (45%) de la población total en estudio. El 46.2 % de las mujeres (n= 13), presentaron SM y el 44.4% de hombres (n= 27) presentaron SM. No se encontró una diferencia significativa entre géneros para la presencia de SM ( $P = 0.59$ ), ni por tipo de antipsicóticos ( $P = 0.93$ ). Los niveles de glucemia tuvieron diferencias significativas en cuanto al tipo de antipsicóticos ( $P = 0.0001$ ). No se observó una diferencia significativa en cuanto al tipo de antipsicótico y presentación de síndrome metabólico ( $P = 0.93$ ).

## INTRODUCCION

Las enfermedades cardiovasculares continúan teniendo un significativo riesgo de morbi-mortalidad en nuestra sociedad. Cerca del 70% de la mortalidad en la población esta dado por las enfermedades coronarias, que pueden ser atribuidas a los factores de riesgo tales como hipertensión, hiperlipidemia, diabetes Mellitus y tabaquismo, con un aumento de la prevalencia dos veces mayor en los pacientes con diagnóstico de esquizofrenia. Desde el desarrollo de los antipsicóticos de nueva generación, que incluyen Clozapina, Risperidona, Olanzapina, Quetiapina, Ziprazidona y Aripiprazol, se han reducido los efectos colaterales de la terapia antipsicótica tanto a largo como a corto plazo, sobre todo a nivel neurológico. Sin embargo han aparecido cambios significativos en el peso y a su vez consecuencias metabólicas importantes particularmente con el uso de clozapina, olanzapina y quetiapina.

## MARCO TEORICO.

Las enfermedades cardiovasculares continúan teniendo un significativo riesgo de morbi-mortalidad en nuestra sociedad. Cerca del 70% de la mortalidad en la población esta dado por las enfermedades coronarias, que pueden ser atribuidas a los factores de riesgo tales como hipertensión, hiperlipidemia, diabetes Mellitus y tabaquismo, con un aumento de la prevalencia dos veces mayor en los pacientes con diagnóstico de esquizofrenia.(1). Desde el desarrollo de los antipsicóticos de nueva generación, que incluyen Clozapina, Risperidona, Olanzapina, Quetiapina, Ziprazidona y Aripiprazol, se han reducido los efectos colaterales de la terapia antipsicótica tanto a largo como a corto plazo, sobre todo a nivel neurológico. Sin embargo han aparecido cambios significativos en el peso y a su vez consecuencias metabólicas importantes particularmente con el uso de clozapina, olanzapina y quetiapina. (2).

Para la población esquizofrénica, el pobre reconocimiento de las anormalidades metabólicas, tiende a ser mucho más grave que en la población en general, debido a que esta población tiene una disminución en el acceso a los servicios de salud comparados con la población en general.(3).

El síndrome metabólico consiste en una constelación de factores de riesgo mayores para enfermedades cardiovasculares y anormalidades metabólicas, que se caracterizan por obesidad de distribución central, dislipidemia aterógena caracterizada por un aumento de los niveles de triglicéridos y disminución de los niveles de lipoproteínas de alta densidad, aumento de la tensión arterial y resistencia a la insulina con o sin intolerancia a la glucosa, así como estados proinflamatorios o protrombóticos. (1) anexo 1

Este síndrome es un predictor de enfermedades cardiovasculares y diabetes, pero también esta involucrado en la progresión de aterosclerosis y otros procesos degenerativos. Se ha observado que las manifestaciones pueden variar de un individuo a otro, esto en relación a los criterios aplicados para realizar el diagnóstico, así como la ausencia de marcadores genéticos que complica el diagnóstico de este síndrome. Los principales criterios utilizados son los de la Organización Mundial de la salud y los del programa Nacional de Colesterol en su tercera reunión (ATP III). La

selección de estos criterios está en relación a la naturaleza del estudio, se ha observado que aplicando los criterios de la OMS se detectan formas más severas de la enfermedad, prevención de diabetes y de enfermedades cardiovasculares, pero debido a que utiliza criterios diagnósticos difíciles de aplicar a la población la hacen por momentos inaccesibles. Los criterios de ATP III permiten detectar y prevenir enfermedades cardiovasculares y la aplicación de medidas preventivas como programas de pérdida de peso, la ventaja es que los parámetros que utiliza están disponibles para la aplicación desde el primer nivel de atención.(4).

En México la prevalencia de síndrome metabólico es de 21.4%. Reportado en el estudio realizado por Águila et al. 2003. Demostró que la prevalencia de este síndrome utilizando los criterios de la OMS son similares a los obtenidos en el Estudio de Botnia, (13.61%).

De igual manera los resultados arrojados posterior a la aplicación de los criterios de la ATP III la prevalencia fue de (26.6%). Similares a los resultados de el reporte de la ATP III del grupo México- Americano. A nivel mundial la prevalencia de este síndrome es alta y continúa en ascenso, en Estado Unidos se reporto una prevalencia entre 1998 y 1994 del 24.1% y para el periodo comprendido entre 1999 y 2002 fue del 34.5%. En diversos estudios realizados a nivel del mundo se ha obtenido la misma prevalencia. Park et al, reportaron que la incidencia del síndrome metabólico en la población general es de 22.8% y de 22.6% para hombres y mujeres respectivamente. El síndrome se presentó en 4.6%, 22.4% y 59.6% de hombres con peso normal, sobrepeso y obesidad respectivamente y una distribución similar en mujeres. Para muchos pacientes obesos el riesgo es más que evidente pero en este estudio se observo que el riesgo de padecer el síndrome metabólico se incrementa con un índice de masa corporal (IMC) entre 25 y 29.9. Este estudio de igual manera correlaciono el síndrome con la etnicidad, edad, nivel socioeconómico así como el consumo de tabaco, alcohol, dieta y sedentarismo.

El paciente esquizofrénico tiene un periodo de vida corto, (5), la muerte prematura es común, su expectativa de vida se reduce hasta el 20%, cerca del 60% de las muertes en esquizofrenia son causadas por enfermedades cardiovasculares (Infarto agudo al miocardio, enfermedades de las

arterias coronarias, y enfermedades respiratorias) duplicándose con relación a la prevalencia de la población en general. Se ha descrito que tanto las alteraciones en el metabolismo de los carbohidratos como el del desarrollo de diabetes pueden formar parte inherente del diagnóstico de esquizofrenia, las últimas investigaciones se han centrado en el posible rol de la medicación antipsicótica como responsables del desarrollo de Diabetes Mellitus tipo 2, los estudios realizados en la era pre neuroléptica sugieren que la esquizofrenia por sí misma predispone a los individuos al desarrollo de Diabetes Mellitus.(6) La interacción entre diabetes Mellitus y esquizofrenia es compleja, muchos de los pacientes con esquizofrenia, presenta múltiples factores de riesgo para desarrollar diabetes, sugiriendo que la condición por sí misma sea un factor de riesgo adicional. Hagg et al, reportó que el 12% de los pacientes esquizofrénicos desarrollaban diabetes Mellitus tipo 2 y 10% desarrollaban intolerancia a la glucosa, comparado con un 6 y 3% respectivamente de pacientes tratados con neurolépticos.(7). Desde 1998 Christensen demostró que el paciente con esquizofrenia tenía un aumento de la tasa de consumo de grasas saturadas, ácidos grasos poliinsaturados, disminución del consumo de grasas poliinsaturadas, y un aumento del consumo de azúcar, bajo nivel de ejercicio y altos niveles de tabaquismo. (8). Thakore habla de la asociación de la esquizofrenia con el desarrollo de trastornos metabólicos explicados por el estrés, posterior a un estado de hipercortisolismo crónico que explicaría el aumento de grasa a nivel abdominal, debido a que encontró que existe un aumento de la densidad de receptores a glucocorticoides y un aumento de la enzima lipogénica lipoprotein lipasa en la grasa visceral. (9). Aunque la tasa de diabetes Mellitus es alta en los pacientes esquizofrénicos y es atribuida a el uso de antipsicóticos atípicos, esto no es mundialmente aceptado. Mutharjee et al, (1996) (10) estudio una corte de 95 pacientes con esquizofrenia y observó que la prevalencia de diabetes Mellitus fue dependiente de la edad y no del tratamiento al que estaban sometidos los pacientes.

Los antipsicóticos atípicos han ido suplantando el uso de antipsicóticos típicos o derivados de la clorpromazina, debido a que han demostrado su supremacía en el control de los síntomas negativos en la esquizofrenia y disminución en la producción de síntomas extrapiramidales, disquinesia tardía y menores alteraciones en la cognición; esto con una dosis mínima efectiva, sin



embargo se han demostrado alteraciones significativas como ganancia de peso con el uso de olanzapina, clozapina y Quetiapina, problemas en la homeostasis de glucosa - insulina con el uso de clozapina y olanzapina.

Se han discutido diversos mecanismos para poder explicar como los antipsicóticos desarrollan disturbios en el metabolismo de la glucosa y los lípidos obteniendo varias hipótesis en donde se incluye la participación de antagonistas 5TH, y la participación de receptores 5TH1 y 5TH2a. Rettenbacher et al, (2005) (11), propone que la mejor manera de entender los disturbios es comprender como los antipsicóticos permiten la ganancia de peso, este mismo es el resultado de efectos antihistaminérgicos y antiserotoninérgicos. Además de un alto potencial tóxico producido en las células B, hipótesis que se ha demostrado en diversos estudios en animales y en algunos pacientes que han desarrollado Cetoacidosis diabética durante el tratamiento con antipsicóticos atípicos.

El mecanismo propuesto para explicar la ganancia de peso con el uso de los antipsicóticos atípicos podría depender de tres tipos de factores tales como un aumento del aporte calórico, disminución de la actividad física y reducción del metabolismo de base el aumento del aporte calórico se explica por un aumento del apetito del paciente, tanto el apetito y el peso están regulados por sistemas histaminérgicos y serotoninérgicos. Los neurolépticos tienen propiedades antihistamínicas aumentando el peso en especial, por el bloqueo de receptores 5TH2a. en algunos estudios se ha demostrado que el aumento del apetito secundario a la toma de neurolépticos podría depender de factores genéticos, un grupo de investigadores en Quebec mostró un estudio de ligazón genética en donde el incremento de peso a causa de los neurolépticos probablemente implique a una región del cromosoma 12 (Chagnon 2004). La sedación juega un papel importante en el aumento de peso debido a que disminuye la actividad física.

La disminución del metabolismo de base explicaría el aumento de peso en pacientes en los que no hay un aumento en la ingesta de alimentos. El consumo de energía, como la regulación de los

aportes alimentarios depende en parte de los niveles de leptina sanguínea. Este péptido es segregado por los adipocitos y su secreción aumenta en relación al volumen de grasa, actúa sobre receptores hipotalámicos específicos para reducir el apetito y aumentar la termogénesis, mediada por una estimulación del sistema simpático. La obesidad suele estar asociada a un aumento de la tasa de Leptina y con una probable resistencia hipotalámica a dicha hormona, cuya consecuencia es un aumento de peso y apetito. Se ha descrito que la Hiperleptinemia podría alterar la sensibilidad a la insulina de los receptores periféricos, mecanismo que explicaría la relación entre obesidad e hiperinsulinismo a través de la resistencia a la insulina. Posterior al tratamiento con antipsicóticos típicos y atípicos se ha encontrado un incremento de los niveles de leptina circulantes, pero no hay una evidencia real o significativa estadísticamente que demuestre que el tratamiento con antipsicóticos tenga un efecto primario de resistencia a la leptina. (12).

La administración de neurolépticos como clozapina, olanzapina podría implicar un aumento en la secreción de leptina, así como de la insulina, la quetiapina aumenta de forma moderada esta tasa, y la risperidona parece tener un efecto mínimo en esta variable. La olanzapina produce un aumento de peso que alcanza los 12 kg con las dosis usuales. En un estudio se demostró que el aumento de peso está relacionado con la dosis administrada cuando se administra una dosis de 1m/d. la mayor parte del incremento de peso se da entre las 6 y 8 primeras semanas de tratamiento, y al final del primer año se alcanza una estabilización.(Nasrallah H. 2003). Con el uso de risperidona el aumento de peso no está relacionado con la dosis y este va de 2 a 3 Kg. y puede presentarse a lo largo del tratamiento de un año aproximadamente. Quetiapina no provoca aumento de peso en relación a la dosis y este está en promedio de 3 Kg. durante los primeros meses y este aumento de peso permanece estable a la posterioridad. (Allison et al 1999).

Los neurolépticos atípicos podrían ejercer un papel diabetogénico a varios niveles; induciendo una resistencia periférica a la insulina, asociada a un aumento de la secreción de insulina. Podrían inhibir el funcionamiento de las células B de los islotes de Langerhans por su acción antagonista de los receptores  $\alpha$ -2 adrenérgicos y 5TH 1A, 2A, 2C. Esta hipótesis de una acción antagonista de los receptores de serotonina deriva de que los antipsicóticos atípicos que son antagonistas al

mismo tiempo de la serotonina y de la dopamina aumentan el riesgo de padecer diabetes. También se han relacionado con un posible efecto tóxico de los neurolépticos atípicos sobre los islotes de Langerhans. Otro mecanismo implicado es que los antipsicóticos atípicos no generan ninguna alteración sobre el páncreas, y solo se limitan a revelar la vulnerabilidad a la diabetes propia de la esquizofrenia. (La tasa sanguínea de leptina se encuentra aumentada en pacientes tratados con olanzapina y clozapina en relación a los que toman Haloperidol.)

El porcentaje de pacientes tratados con olanzapina que presenta hiperinsulinismo es elevado, tanto que alcanza el 71% en algunos estudios realizados y de estos hasta un tercio podría llegar a presentar diabetes. (13)

Los pacientes bajo tratamiento con antipsicóticos atípicos presentan un riesgo más elevado de diabetes (9%), con respecto a los tratados con antipsicóticos típicos, la diferencia es considerable sobre todo en aquellos pacientes menores de 40 años. En un estudio realizado por Leslie et al 2004 se estudió a 56.849 pacientes en un año en tratamiento con antipsicóticos atípicos el 7.3% desarrolló diabetes y 88 fueron hospitalizados por cetoacidosis. El riesgo de aparición de diabetes para risperidona es de 0.05% para olanzapina, y clozapina va hasta el 2%. No se han realizado estudios en aripiprazol y ziprasidona.

La esquizofrenia como ya se había mencionado conlleva a un aumento de la mortalidad por enfermedades cardiovasculares, debido a que presentan tabaquismo e hiperlipidemia (Hipertrigliceridemia e hipercolesterolemia). La clozapina se ha relacionado con la hipertrigliceridemia y no así con la hipercolesterolemia. La olanzapina está marcadamente relacionada con el aumento de los triglicéridos, estos dos fármacos se relacionan de manera importante con alteraciones en los lípidos plasmáticos. La semejanza en la estructura de la quetiapina con la olanzapina hace pensar que también tienen un efecto adverso importante pero no se han realizado estudios para demostrar estos efectos. Tanto el uso de ziprasidona y de risperidona no se han relacionado con alteraciones en los lípidos. (14)

## PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.

¿Cuál es la prevalencia de síndrome metabólico con el uso de antipsicóticos atípicos en pacientes adultos en control de la consulta externa del HPFBA?

En el hospital se atiende una población importante de pacientes con el diagnóstico de esquizofrenia, mismos que son tratados con diferentes esquemas farmacológicos, incluyendo los antipsicóticos atípicos, que aunque se ha demostrado una mayor eficacia en el control de síntomas negativos y disminución de los efectos neurológicos colaterales, sin embargo muchas veces no se toma en cuenta los desordenes metabólicos que pueden llegar a causar de ahí surge la inquietud de conocer la prevalencia de este síndrome.

## JUSTIFICACION.

Se ha observado que los pacientes con el diagnóstico de esquizofrenia tienen un incremento del riesgo de tasas de morbilidad y mortalidad con una disminución de la esperanza de vida hasta 20% más corta que en la población en general. La prevalencia del síndrome es mayor en estos pacientes que en población general. El propósito de este estudio es el diagnosticar a tiempo esta afección que permitiría aplicar intervenciones tempranas para propiciar cambios de estilo de vida saludables así como el tratamiento preventivo que impida las complicaciones de la Diabetes Mellitus y de la enfermedad cardiovascular. De la misma manera es importante conocer si los antipsicóticos atípicos utilizados tienen una relación causal del síndrome metabólico o bien los factores sociodemográficos son los que participan de manera importante en el desarrollo del síndrome.

## OBJETIVO GENERAL.

Comparar la frecuencia con que se presenta el Síndrome Metabólico (SM) en un grupo de pacientes esquizofrénicos adultos en fase de mantenimiento manejados con 4 antipsicóticos atípicos en la consulta externa del HPFBA.

## OBJETIVOS ESPECIFICOS.

Detectar si existen factores de riesgo asociados al uso de antipsicóticos atípicos para la presencia de Síndrome metabólico en pacientes esquizofrénicos adultos en fase de mantenimiento manejados con 4 antipsicóticos atípicos.

Describir las características de la patología psiquiátrica, el tiempo de evolución y el manejo farmacológico de los pacientes en los que se realice el diagnóstico de síndrome metabólico.

Comparar la frecuencia con que se presenta el Síndrome Metabólico (SM) en 4 grupos de pacientes esquizofrénicos adultos en fase de mantenimiento manejados con 4 antipsicóticos atípicos.

## HIPÓTESIS DE TRABAJO

Al ser un estudio descriptivo, no se requería hipótesis, sin embargo, se espera que los pacientes con diagnóstico de esquizofrenia y tratamiento con antipsicóticos atípicos presentarán una prevalencia mayor de síndrome metabólico que la descrita en la población general.

## **MATERIAL Y MÉTODOS.**

### **Tipo de Estudio.**

Escrutinio clínico comparativo transversal, prospectivo.

### **Universo de Estudio.**

Pacientes con diagnóstico de esquizofrenia en fase de mantenimiento con antipsicóticos atípicos manejados en la consulta externa del HFBA. Se tomaron 40 pacientes, divididos en 4 grupos de acuerdo al tipo de antipsicótico que estuvieran recibiendo para su control, incluyendo; clozapina, olanzapina, quetiapina y risperidona. Por la dificultad para la obtención de casos se considero muestra necesaria.

### **CRITERIOS DE INCLUSION.**

Pacientes con diagnóstico de esquizofrenia entre 18 a 55 años, uno u otro sexo.

Que se encuentren con tratamiento a base de antipsicóticos atípicos, en fase de mantenimiento, controlados por la consulta externa en el HFBA.

Que acepten participar en el estudio y previa autorización tanto del paciente como de un familiar responsable.

### **CRITERIOS DE EXCLUSION.**

Pacientes con diagnóstico de obesidad, Diabetes Mellitus o endocrinopatías previas al inicio del tratamiento antipsicótico.

Pacientes en fase psicótica aguda

Pacientes con algún trastorno neurológico comórbido al diagnóstico de la esquizofrenia.

## **CRITERIOS DE ELIMINACION.**

Pacientes que no acudieron a la toma de muestra.

## **VARIABLES.**

Variables independientes:

Tipo de antipsicótico.

Clozapina, olanzapina y quetiapina: son antipsicóticos de segunda generación de la familia de las dibenzodiazepinas, poseen un núcleo heptagonal unido a dos ciclos bencénicos y una cadena más o menos larga unida a un núcleo heptagonal. Posee efectos incisivos muy marcados, asociados a efectos sobre los síntomas negativos y a efectos sedantes no despreciables, así como efectos secundarios metabólicos.

Risperidona: antipsicótico de segunda generación de la familia de los Benzisoxazoles, con una estructura bicíclica, posee efectos incisivos pero también sobre los síntomas negativos, cuando se utiliza una dosis considerable crean efectos colaterales neurológicos.

Variables dependientes:

Peso: es la masa aparente de un cuerpo cuando se mide en el aire por comparación para estandarizar masas de composición prescrita, en el cuerpo humano se expresa en kilogramos.

Talla: medida antropométrica, que se expresa en centímetros, es medida con el paciente descalzo, talones juntos sobre un piso plano y espalda apoyada contra la pared y una regla métrica: evitar encogimiento y posiciones forzadas o violentas. La media en hombres es de 1.60 cm y la media en mujeres es de 1.54 cm.

IMC: peso en kilogramos dividido por la altura en metros.

Circunferencia abdominal: perímetro que ocupa la circunferencia abdominal tomando en referencia la cicatriz umbilical.

Cifras tensionales: reacción elástica de la arteria a dicha presión, a la que equilibra. Depende de tres factores que determinan la presión, el volumen sistólico de expulsión del ventrículo izquierdo y consiguientemente volumen sanguíneo total, elasticidad que ofrecen los vasos ante la oleada sanguínea sistólica y resistencia periférica: se mide con un esfigmomanómetro, que expresa en cifras los resultados.

Cifras de glucosa: prueba de laboratorio auxiliar de diagnóstico en la que se realiza una medición después del ayuno, sus cifras normales de 70- 105mg/dl.

Triglicéridos: prueba de laboratorio auxiliar de diagnóstico en la que se realiza una medición después del ayuno, 150mg/dl.

HDL: prueba de laboratorio auxiliar de diagnóstico en la que se realiza una medición después del ayuno, las cifras normales < 40 mg/dL ó 1,03 mmol/L en hombres y < 50 mg/dL ó 1,29 mmol/L en mujeres.

## **PROCEDIMIENTO.**

El estudio fue realizado por una residente de 4to año de psiquiatría, quien evaluó a los pacientes con diagnóstico de esquizofrenia, manejados en consulta externa del HFBA, todos en fase de mantenimiento, la cuál se consideró cuando los pacientes que de acuerdo al expediente y la evaluación clínica de la entrevista, hubieran permanecido en remisión.

Por un periodo mayor a 6 meses. El muestreo se realizó de los meses de Mayo de 2007 al mes de Septiembre de 2007.

El diagnóstico fue realizado de acuerdo con los criterios del DSM-IV para Esquizofrenia.

En una sesión en un cubículo de la consulta externa del HFBA, se realizó Historia Clínica Médica Estructurada para detectar antecedentes heredofamiliares, antecedentes personales patológicos y antecedentes personales no patológicos (donde se incluyen los hábitos higiénico-dietéticos).



Se realizó exploración física, que incluya evaluación de coloración de cuello y pliegues en búsqueda de acantosis nigra, Frecuencia Cardíaca, Tensión Arterial, medición de circunferencia abdominal, peso y talla.

Se entregó solicitud para toma de laboratorios que incluían QS (niveles de glucosa en ayuno), Perfil de lípidos (niveles de colesterol total, HDL y triglicéridos).

Por último, los resultados se sometieron a aprobación por las autoridades correspondientes en el presente estudio para ser aceptado e iniciar análisis estadístico cualitativo y cuantitativo, para evaluar resultados.

## **INSTRUMENTOS.**

### CRITERIOS DIAGNOSTICOS PARA ESQUIZOFRENIA SEGÚN DSM- IV.

A. Síntomas característicos: dos o más de los siguientes, cada uno de ellos presente durante una parte significativa de un periodo de 1 mes (o menos si ha sido tratado con éxito):

1. Ideas delirantes
2. Alucinaciones
3. Lenguaje desorganizado. ( p.ej., descarrilamientos frecuentes o incoherencia)
4. Comportamiento catatónico o gravemente desorganizado
5. Síntomas negativos, por ejemplo, aplanamiento afectivo, alogia o abulia.

B. disfunción social/ laboral: durante una parte significativa del tiempo desde el inicio de la alteración, una o más áreas importantes de actividad, como son el trabajo, las relaciones interpersonales o el cuidado de uno mismo, están claramente por debajo del nivel previo al inicio del trastorno.

C. Duración: persisten signos continuos de la alteración durante al menos 6 meses. Este periodo de 6 meses debe incluir al menos 1 mes de síntomas que cumplan el criterio A, y puede incluir los periodos de síntomas prodrómicos o residuales, los signos de la alteración pueden

manifestarse sólo por síntomas negativos o por dos o más síntomas de la lista del criterio A, presentes de forma atenuada.

D. Exclusión de los trastornos esquizoafectivos y del estado de ánimo: el trastorno esquizoafectivo y el trastorno de estado de ánimo con síntomas psicóticos se han descartado a: 1) no ha habido ningún episodio depresivo mayor, maníaco o mixto concurrente con los síntomas de la fase activa; 2) si los episodios de alteración anímica han aparecido durante los síntomas de la fase activa, su duración de los periodos activo y residual.

E. exclusión de consumo de sustancias y de enfermedad médica: El trastorno no es debido a los efectos fisiológicos directos de alguna sustancia (p, ej., una droga de abuso, un medicamento) o de una enfermedad médica.

F. relación con un trastorno generalizado del desarrollo: si hay historia de trastorno autista o de otro trastorno generalizado del desarrollo, el diagnóstico adicional de esquizofrenia sólo se realizara si las ideas delirantes o las alucinaciones también se mantienen durante al menos 1 mes (o menos si se han tratado con éxito).

TABLA DE CRITERIOS DE LA ATPIII. Para diagnóstico de Síndrome Metabólico.

Obesidad abdominal.	≥90 cm en hombres ≥ 80 cm en mujeres.
Intolerancia a glucosa	≥ 100 mg/dl ó 5,6 mol/L.
Tension arterial.	≥ 130 mm de Hg ó diastólica ≥ 85 mm de Hg
Triglicéridos	150mg/dl.
Baja HDL	< 40 mg/dL ó 1,03 mmol/L en hombres y < 50 mg/dL ó 1,29 mmol/L en mujeres.

## CÉDULA DE RECOLECCIÓN DE DATOS

Se utilizó un cuestionario tomando en cuenta ficha de identificación, diagnóstico, tipo de antipsicótico, dosis, antecedentes personales patológicos e higiénico-dietéticos y heredofamiliares cifras tensionales, peso, talla, circunferencia abdominal, y resultados de laboratorio.

### **ANÁLISIS ESTADÍSTICO.**

Realizándose un análisis descriptivo de frecuencias, estimación de medias y derivaciones estándar para variables ordinales. Se realizó análisis comparativo de variables nominales con Chi cuadrada. Comparación de medias con prueba no paramétrica U Mann Whitney.

### **ASPECTOS ETICOS.**

El estudio se consideró de invasión mínima, por lo que se solicitó consentimiento informado a los pacientes para su realización.

### **RESULTADOS.**

De una muestra total de 40 pacientes con diagnóstico de esquizofrenia, los sujetos se agruparon en 4 grupos de 10 pacientes para cada tipo de antipsicótico. Por género 13 eran mujeres (32.5%) y 27 varones (67.5%), con una media de edad  $31.6 \pm 6.8$ .

De los cuáles 30 contaban con antecedentes hereditarios de enfermedades metabólicas (75%), y 22 pacientes con antecedente de tabaquismo (55%).

El síndrome metabólico se presentó en 18 pacientes (45%). Los valores para cada uno de los criterios de SM se presentan en la tabla 1.

TABLA 1

Variable	Hombre (media y DS)	Mujer (media y DS)	Valor de (p)
Peso en Kg	81.3 ± 13.04	64.8 ± 6.96	0.16
Talla en m	1.6 ± 0.053	1.55 ± 0.048	0.65
IMC en m <sup>2</sup> /kg	28.2 ± 3.8	26.6 ± 3.8	0.31
Glucemia en mg/dl	100.9 ± 15.38	93.09 ± 16.21	0.7
Triglicéridos en mg/dl	167.1 ± 79.7	148.7 ± 51.9	0.001
Lipoproteínas HDL en mg/dl	43.3 ± 11.6	44.62 ± 6-36	0.03
Circunferencia abdominal en cm	97.6 ± 8.9	88.31 ± 11.6	0.02

## DISCUSIÓN.

La prevalencia de Síndrome Metabólico en esta muestra fue de 45% mayor a lo reportado para la población general mexicana hasta el año 2003, (18). Observándose una prevalencia de 46.2% en mujeres a diferencia de los hombres los cuales presentaron una prevalencia de 44.4%, mayor a la reportada en la población mundial. (7).

En cuanto a los factores de riesgo descritos para Síndrome Metabólico se encontró que la circunferencia abdominal ( $p= 0.02$ ), fue uno de los parámetros con más valor para la presentación de este síndrome, no se demostró en este estudio que los factores como tabaquismo, herencia o IMC fueran significativos como se había descrito en la literatura (7,12).

No se encontró diferencia significativa para la presencia de SM por géneros, ( $p= 0.59$ ), tipo de antipsicóticos, ( $p= 0.93$ ), tabaquismo ( $p= 0.75$ ), herencia ( $p= 0.5$ ), glicemia ( $p= 0.7$ ), peso ( $p=0.16$ ), talla ( $p= 0.65$ ), IMC ( $p =0.31$ ).

Los niveles de glucemia no se correlacionaron con el IMC ( $p= 0.31$ ), pero si con la circunferencia abdominal ( $p= 0.0001$ ).

Las variables de síndrome metabólico con diferencias significativas entre géneros fueron triglicéridos, HDL y circunferencia abdominal. Observándose una mayor frecuencia para sexo

femenino ( $p=0.31$ ), la cuál esta relacionada directamente con los niveles de triglicéridos y HDL, lo que demuestra que la obesidad abdominal es un predictor de la presentación de síndrome metabólico. (ATP III).

Posterior a la comparación de los 4 tipos de antipsicóticos se observo que la principal diferencia significativa fueron los niveles de glucemia siendo estos mas altos en pacientes tratados con olanzapina ( $p= 0.0001$ ).

En cuanto al tipo de antipsicótico y presentación de síndrome metabólico no hay diferencia significativa ( $p= 0.93$ ). Por lo que concluimos que el tratamiento con antipsicóticos atípicos no se relaciona directamente con la presentación de nuevos casos de síndrome metabólico.

A diferencia de lo descrito en la literatura no se encontró una diferencia significativa con la prevalencia de síndrome metabólico y tipo de antipsicótico, a diferencia de lo descrito por Meyer, Melkersson et al; Narsrallah et al; Allison et al. Solo se encontró un aumento en los niveles de glucemia con el tratamiento a base de olanzapina. A diferencia de lo descrito por estos mismos autores en el perfil de lípidos con el tratamiento a base de quetiapina, olanzapina y clozapina, en este estudio no se demostró una correlación significativa.

En el presente estudio observamos como los factores hereditarios y el tabaquismo a pesar de la importancia que representan para el desarrollo de alteraciones metabólicas y cardiacas, no fueron determinantes para la presentación del Síndrome Metabólico. Observamos la importancia de la circunferencia abdominal, lipidemia y glucemia como indicadores precoces de síndrome metabólico, mismos que se correlacionan con lo propuesto en los criterios del tercer informe del panel de expertos del programa nacional de educación sobre colesterol en adultos (ATP III). En el estudio demostramos la asociación que existe entre la obesidad abdominal y las alteraciones en los niveles de lípidos (hipertrigliceridemia y lipoproteínas HDL).

## CONCLUSIONES

La medición de la circunferencia abdominal resulto ser uno de los criterios más significativos en estos pacientes demostrando una relación directa con la intolerancia a la glucosa, hipertrigliceridemia, baja HDL, y presentación de SM, por lo que consideramos que esta medida de exploración que no implica estudios invasivos, es factible de medir en todos los pacientes en el consultorio independientemente del tipo de antipsicótico con el que este tratado el paciente.

No se correlaciona significativamente el tipo de antipsicótico y la presencia de SM

Se observo una alteración significativa en los niveles de glucemia en ayuno en los pacientes en tratamiento con olanzapina en comparación con otros antipsicótico atípicos.

Es importante destacar que en el estudio presentado se presentó un error tipo B y es necesario ampliar la muestra para realizar inferencias significativas.

## BIBLIOGRAFIA.

1. Melkersson KI, Dahl MI, Relation Ship Between Levels Of Insulin Or Triglycerides And Serum Concentration Of The Atypical Antipsychotics Clozapine And Olanzapine In Patients On Treatment With Therapeutic Doses. *Psychopharmacology* 2003; 170: 157-66.
2. Meyer Jm; Koro Ec. The Effects Of Antipsychotic Therapy On Serum Lipids A Comprehensive Review. *Schizophrenia Research* 70 (2004) 1-17.
3. Jogin Ht. Metabolic Disturbance in First- Episodie Schizophrenia. *British Journal of Psychiatry* (2004), 184, 76-79.
4. Meyer, J.M., 2001a. Effects of Atypical Antipsychotics on Weight and Serum Lipid Levels. *J. Clin. Psychiatry* 62, 27– 34 (Discussion 40-21).
5. American Diabetes Association (1997) Report of the Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes mellitus. *Diabetes Care*, 20, 1183-1197.
6. Cavazzoni P. Mukhopadhyay N. et al. Retrospective Analysis of Risk Factors in Patients With Treatment- Emergent Diabetes During Clinical Trials Of Antipsychotics Medications. Lilly Research Laboratories, Eli Lilly.
7. Parker, L., Lamont, N., Unwin, N., Et Al (2003) A Life course Study of Risk For Hyperinsulinemia, Dyslipidemia And Obesity (The Central metabolic Syndrome) At Age 49-51 Years. *Diabetic Medicine*, 20, 406-415.
8. Kingsbury S.J., Md. Fayek M. M.D. Et Al. The Apparent Effects of Zypresidone on Plasma Lipids and Glucose. *J. Clinic Psychiatry* 62:5 May 2001.
9. Correl C.U.MD., Carlson H.E.MD. Endocrine and Metabolic Adverse Effects of Psychotropic Medications in Children and Adolescents. *American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*.2006.
10. Altamura, A.C., Guercetti, G. & Percudani, M. (1989) Dexamethasone Suppression Test In Positive And Negative Schizophrenia. *Psychiatry Research*, 30, 69-75.
11. Leslie.W.S. Et Al. Weight Gain As Adverse Effects of Some Commonly Prescribed Drugs: A Systematic Review. *Qj Med*.2007; 100: 395-404.
12. Mukherjee, S., Decina, P., Bocola, V., Et Al (1996) Diabetes Mellitus in Schizophrenic Patients. *Comprehensive Psychiatry*, 37, 68-73.
13. Briffa, D. & Meehan, T. (1998) Weight Changes During Clozapina Treatment. *Australian and New Zealand Journal of Psychiatry*, 32, 718-721.
14. Bushe C., Leonard B. Association between Atypical Antipsychotic Agents and Type 2 Diabetes: Review of Prospective Clinical Data. *British Journal of Psychiatry* (2004), 184 87-93.

15. Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of high blood cholesterol in adults. 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). *Jam med assoc.* 2001; 285(19):2486-97.
16. Bruce I; et al. Association Between Antipsychotic Treatment and Hyperlipidemia Among California Medicaid Patients with Schizophrenia. *Journal of clinical psychopharmacology.* vol.25, no. 1, febrero 2005.
17. Melkersson K.Dahl MI. Adverse Metabolic Effects Associated With Atypical Antipsychotics. *Drugs* 2004; 64 (7): 701-723.
18. Aguilar S; Rojas R. Gómez Pf. Et Al. High Prevalence of Metabolic Syndrome in México. *Archives of Medical Research.* 35 (2004), 184 87-93.
19. Jin H, Meyer Mj.et al Atypical Antipsychotics and Glucose Dysregulation: A Systematic Review. *Schizophrenia Research.* 71 (2004) 195-212.
20. Steven Jk, M.D. Et Al. The Apparent Effects Of Zypasidone On Plasma Lipids And Glucose.*J.Clin Psychiatry* 62:5 May 2001.
21. Expert Group. Schizophrenia and Diabetes 2003 Expert Consensus Meeting, Dublin, 3-4 October 2003: Consensus Summary. *British Journal of Psychiatry,* 2004, 184.112-114.
22. Bruce L. PhD; Chang, PhD. Association between Antipsychotic Treatment and Hyperlipidemia among California Medicaid Patients with Schizophrenia. *Journal of Clinical Psychopharmacology.* Vol. 25, NO.1, Feb.2005.
23. Yuang G, Al-Shali K, Hegele Ar. Hypertriglyceridemia: Its Etiology Effects and Treatment. *Canadian Medical Association* April 10, 2007.176(8).
24. Prakash M. M.D. Differential Pharmacology of Atypical Antipsychotics: Clinical Implications. *Amj Health-Syst Pharm.*2007; 64 (Suppl 1): S3-8.
25. Hamer S; Haddad P. Adverse Effects of Antipsychotics as Outcome Measures. *British Journal of Psychiatry.* (2007), 191, S64-70.
26. Lindenmayer J.P.MD. Et Al. Changes In Glucose And Cholesterol Levels In Patients With Schizophrenia Treated With Typical Or Atypical Antipsychotics. *Amj Psychiatry* 2003; 160: 290-296.
27. Olfson.M, MD; Steven C.M. Ph.D. Hyperlipidemia Following Treatment with Antipsychotic Medications. *Amj Psychiatry* 2006; 163: 1821-1825.
28. Schlitz S.K, M.D., Arndt.S.Ph.D, et al. Impaired Glucose Tolerance and Abnormal Movements in Patients with Schizophrenia. *Amj Psychiatry* 1999; 156:640-642.
29. Joing H.T. Metabolic Disturbance in First-Episodic Schizophrenia *British Journal of Psychiatry* (2004), 184, S 76-79.



30. Haddad P.M. Antipsychotics and Diabetes: Review Of Non-Perspective Data. *British Journal of Psychiatry* 2004, 184. 80-86.
31. Rettenbacher M.A., Disturbances of Glucose and Lipid Metabolism during Treatment with New Generation Antipsychotics. *Curr Opin Psychiatry*. 18: 175-179.2005.
32. Liebzeit K. Markowitz J.et al. New Onset Diabetes and Atypical Antipsychotics. *European Neuropsychopharmacology* 11 (2201) 25-32.
33. Mokdad A.H., Ph.D., Et Al. Prevalence Of Obesity, Diabetes, And Obesity- Related Health Risk Factors, 2001. *Jama* 2003; 289: 76-79.
34. Wirshing DA. MD., Boyd J.A. Pharmd., the Effects of Novel Antipsychotics on Glucose and Lipid Levels. *J. Clin Psychiatry* 2002; 63: 856-865.
35. Davidson S., Judd F. Et Al. Cardiovascular Risk Factors for People with Mental Illness. *Australian and New Zealand Journal of Psychiatry* 2001; 35: 196-202.
36. Peet M. Diet, Diabetes and Schizophrenia: Review and Hypothesis. *British Journal of Psychiatry* (2004) 184, 64-66.
37. Kohen D. Diabetes Mellitus and Schizophrenia: Historical Perspective. *British Journal of Psychiatry* 2004 184 64-66.
38. Timothy G.D., Dinan T.G. Stress and Genesis of Diabetes Mellitus in Schizophrenia. *British Journal of Psychiatry* 2004, 184 72-75.
39. Agila R. Md. Interventions Of Weight Gaing In Adults Treated With Novel Antipsychotics. *Primary Care Companion. J. Clin Psychiatry* 2000.
40. Bushe C. Holt R. Prevalence of Diabetes and Impared Glucose Tolerance in Patients with Schizophrenia. *British Journal Of Psychiatry* 2004, 184, Suppl.47 67-71
41. Brown, S., Barraclough, B. & Inskip, H. (2000) Causes of the Excess Mortality of Schizophrenia. *British Journal of Psychiatry*, 177, 212^217.
42. Hagg, S., Soderberg, S., Ahren, B., Et Al (2001) Leptin Concentrations Are Increased In Subjects Treated With Clozapine Or Conventional Antipsychotics. *Journal of Clinical Psychiatry*, 62, 843^848.
43. Zhang Y, Proenca R, Et Al. Positional Cloning Of the Mouse Obese Gene and Its Human Homologue. *Nature* 1994; 372: 425-32.
44. Davidson, S., Judd, F., Jolley, D., Hocking, B., Thompson, S., Hyland, B., 2001. Cardiovascular Risk Factors for People with Mental Illness. *Aust. N. Z. J. Psychiatry* 35, 196– 202.
45. Facchini F, Hua N, Abbasi F, Reaven G. Insulin Resistance As A Predictor Of Age Related Disease. *J Clin Endocrinol Metab*. 2001; 86:3574–3578.

46. Sakkinen P, Wahl P, Cushman M, Lewis M, Tracy R. Clustering Of Procoagulation, Inflammation And Fibrinolysis Variables With Metabolic Factors In Insulin Resistance Syndrome. *Am J Epidemiol* 2000; 152: 897– 907.
47. Haffner Sm, Valdez Ra, Hazuda Hp, Mitchell Bd, Morales Pa, Stern Mp. Prospective Analysis Of The Insulin Resistance Syndrome (Syndrome X). *Diabetes* 1992; 41:715–722.
48. Dixon, L., Weiden, P., Delahanty, J., Goldberg, R., Postrado, L., Lucksted, A., Lehman, A., 2000. Prevalence and Correlates of Diabetes in National Schizophrenia Samples. *Schizophr. Bull.* 26, 903–912.

## ANEXO 1

### HOJA DE RECOLECCION DE DATOS.

Nombre:

Expediente:

Edad:

Sexo: ( )

F (0) M (1).

Religión:

Escolaridad: ( )

Primaria (0), Secundaria (1), preparatoria (2), Licenciatura (3) otras (4).

Procedencia:

Ocupación:

Edo. Civil: ( ).

Casado (0), Soltero (1), divorciado (2), Unión libre (3).

Detalles del padecimiento actual.

Tipo de Antipsicótico: ( )

Quetiapina (0), clozapina (1), olanzapina (2), risperidona (3).

Tiempo de uso antipsicóticos.

Historia familiar.

Antecedentes personales.

Diagnóstico previo de enfermedades metabólicas: ( )

Si (0), No (1).

Historia familiar de enfermedades cardiacas: ( )

Si (0) No (1).

Historia familiar de enfermedades metabólicas: ( )

Diabetes tipo 2 (0), dislipidemias (1)

Historia familiar de obesidad ( ).

Si (0), No (1)

Historia de tabaquismo. ( )

S (0), No (1).

Exploración física:

Tensión arterial:

Frecuencia cardiaca:

Frecuencia respiratoria:

Peso:

Talla:

IMC:

Circunferencia abdominal:

LABORATORIOS:

Niveles de glucosa:

Niveles de triglicéridos:

Niveles de HDL.

Colesterol total.



---

DRA. DIANA MOLINA VALDESPINO  
ASESOR TEORICO

---

DRA. ROSA L. DIAZ MARTINEZ.  
ASESOR METODOLOGICO