



INSTITUTO NACIONAL DE PSIQUIATRÍA  
RAMÓN DE LA FUENTE MUÑIZ

**Universidad Nacional Autónoma de México**

**Facultad de Medicina**

**Instituto Nacional de Psiquiatría Ramón de la Fuente Muñiz**

**Asociación entre Glucemia Basal y Medidas Antropométricas  
(Peso y Circunferencia Abdominal) en Pacientes Hospitalizados  
que recibieron Tratamiento Antipsicótico por Primer Episodio  
Psicótico del Instituto Nacional de Psiquiatría Ramón de la  
Fuente Muñiz**

TESIS DE ESPECIALIDAD EN PSIQUIATRÍA QUE PRESENTA:

Dr. Erick Maya González

TUTOR TEÓRICO: Dra. Griselda Iris Flores Flores

TUTOR METODOLÓGICO: Dr. Raúl Iván Escamilla Orozco



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.

## ÍNDICE

	Pág.
MARCO TEÓRICO	2
I.- Síndrome Metabólico y Enfermedad Cardiovascular	
I.1 Conceptos de Síndrome Metabólico	2
1.2 Conceptos de Enfermedad Cardiovascular	4
II. Trastornos del Espectro de la Esquizofrenia, Síndrome Metabólico y Enfermedad Cardiovascular	5
III.- Antipsicóticos, Síndrome Metabólico y Riesgo Cardiovascular	
III.1. Antipsicóticos, Generalidades y Clasificación	8
III.2. Efectos Metabólicos del Tratamiento Antipsicótico	9
III.2. Efectos Metabólicos del Tratamiento Antipsicótico	
III.3. Efectos Vasculares del Tratamiento Antipsicótico	11
III.4. Genética e Impacto Metabólico Inducido por Antipsicóticos	11
III.5. Efectos Endócrinos de los Antipsicóticos	12
III.6. Cambios Antropométricos Inducidos por Antipsicóticos	13
III.7. Polifarmacia Antipsicótica y sus Efectos Metabólicos	14
IV. Implicaciones y Tratamiento de los Efectos Metabólicos Inducidos por Antipsicóticos	16
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA Y PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN.	18
JUSTIFICACIÓN	19
HIPÓTESIS, TIPO DE ESTUDIO, OBJETIVO GENERAL Y OBJETIVOS ESPECÍFICOS	20
METODOLOGÍA	21
RESULTADOS	26
DISCUSIÓN	35
CONCLUSIONES	38
REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	39

## MARCO TEÓRICO

### I.- Síndrome Metabólico y Enfermedad Cardiovascular

#### I.1 Conceptos de Síndrome Metabólico

El Síndrome Metabólico (SM) se caracteriza por una constelación de factores de riesgo reversibles para la Enfermedad Cardiovascular (ECV) y Diabetes Mellitus Tipo 2 (DM2). Dichos factores de riesgo comparten bases etiológicas similares entre las que se encuentran dislipidemia, aumento de la presión arterial, glucosa anormal en ayuno. El primero en reconocerlo fue Reaven<sup>1</sup>, quién le denominó “síndrome X”, otros nombres utilizados fueron síndrome de resistencia a la insulina, síndrome plurimetabólico. La prevalencia del SM se ha estimado entre el 10 al 30%, en países europeos, para Estados Unidos la prevalencia es del 34%, pero en mayores de 70 años es cercana al 42%. Sin embargo, se ha llegado a encontrar que hasta en un 25% de la población no obesa y no diabética tienen resistencia a la insulina.<sup>1,2</sup>

Algunos expertos critican los criterios para establecer el diagnóstico de síndrome metabólico, quienes promueven el rol dominante de las variables antropométricas, como la circunferencia de cintura, o la ganancia ponderal expresada en aumento porcentual del IMC basal, ya que la ganancia de peso, particularmente el incremento del tejido adiposo intra-abdominal, se refleja en la circunferencia abdominal.<sup>3</sup>

Las guías para un peso saludable tradicionalmente se basan en cortes de Índice de Masa Corporal (IMC), recomendados por la Organización Mundial de la Salud, sobre todo tienen un uso epidemiológico. Es importante recalcar que el IMC no es un predictor de la Grasa Corporal Total, reflejando solo un 70 a 80% de la grasa corporal. La circunferencia abdominal predice un porcentaje de grasa corporal similar, sin embargo, es una mejor guía para el riesgo de ECV, ya que identifica personas con IMC relativamente bajo, pero con un incremento en el tejido adiposo intra-abdominal. Recientemente la circunferencia abdominal se ha empezado a utilizar, tanto en estudios clínicos como en los epidemiológicos.<sup>1</sup>

Clasificación del Índice de Masa Corporal según la OMS			
Índice de Masa Corporal	18.5-24.9 kg/m <sup>2</sup>	25-29.9 kg/m <sup>2</sup>	≥30kg/m <sup>2</sup>
	Normal	Sobrepeso	Obesidad

OMS, (<http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs311/es/>), Octubre, 2017

Existen una gran cantidad de criterios para el diagnóstico del SM, entre los que destacan los del NCEP-ATP III (National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III) y el IDF (International Diabetes Federation), que se diferencian en que los criterios de la IDF, requiere que esté presente el aumento de la circunferencia abdominal, además de otros dos criterios, también el corte de los criterios de circunferencia abdominal y niveles de glucosa plasmática en ayuno son menores, ya que estos también incorporan la prevención de diabetes.<sup>4</sup>

Criterios para el Diagnóstico del Síndrome Metabólico		
Factores de Riesgo	NCEP-ATP III: Tres de los siguientes	IDF: Circunferencia Abdominal más dos de otros criterios
Mayor Longitud de Circunferencia abdominal	Hombres: ≥ 102 cm Mujeres: ≥ 88 cm	Hombres: ≥ 94 cm Mujeres: ≥ 80 cm
Aumento de los Triglicéridos	≥ 150mg/dL	≥150mg/dL

Reducción del Colesterol HDL	Hombres: <40mg/dL Mujeres: <50mg/dL	Hombres: <40mg/dL Mujeres: <50mg/dL
Aumento de la Presión Arterial	≥ 130/≥	≥ 130/≥
Aumento de la Glucosa en Ayuno	≥110mg/dL	≥100mg/dL

Adaptado de Alberti KG (2009)<sup>4</sup>

El desarrollo del SM depende de dos factores, primero el aumento de peso con la acumulación del tejido adiposo y en segundo lugar la predisposición de que la grasa se deposite en sitios intra-abdominales, incluyendo sitios ectópicos como hígado, páncreas y corazón. El SM se ha vinculado con el estilo de vida, caracterizado por el acceso ilimitado a alimentos con alta cantidad de calorías y baja densidad de nutrientes, así como inactividad física. La exposición es más potente durante los periodos más tempranos de la vida, resultando en obesidad infantil, el cual es un factor de riesgo mayor para SM en adultos. El Estrés Psicosocial se ha propuesto como un factor de riesgo, ya que el SM es más prevalente en poblaciones socioeconómicamente más bajas. Factores del estilo de vida que pueden contribuir al incrementar el tejido adiposo intra-abdominal como las dietas altas en grasas saturadas, tabaquismo, inactividad física, y consumo excesivo de alcohol.<sup>1</sup>

Dentro de los factores genéticos para el desarrollo del SM, el gen FTO (fat mass and obesity), actúa regulando el apetito y el gasto energético, aunque se han asociado más de 40 variantes genéticas.<sup>5</sup>

La predisposición al depósito de grasa intra-abdominal o en sitios ectópicos, parece ser determinadas en etapas tempranas de la vida, lo que sugiere mecanismos epigenéticos, como el retraso del crecimiento intrauterino, exposición a drogas durante el embarazo y la infancia temprana, tabaquismo materno.<sup>1</sup>

Algunos componentes del SM se han asociado con resistencia a la insulina, pero hay que recordar que hasta un 30% de los pacientes con SM tiene una sensibilidad a la insulina normal. La resistencia a la insulina varía entre los distintos órganos, lo que explica las manifestaciones clínicas de la resistencia a la insulina entre la disfunción de las células beta y la secreción anormal de insulina, lo que se relaciona de manera estrecha a intolerancia a la glucosa, diabetes y el riesgo de enfermedad coronaria.<sup>2</sup>

El incremento de tejido adiposo intra-abdominal, indicado por un aumento de la circunferencia intra-abdominal, juega un papel intermediario en el SM, ya que estos al tener un origen en el tejido adiposo pardo, están involucrados en la distribución de los ácidos grasos libres hacia otros órganos del cuerpo, lo que finalmente incrementa las complicaciones metabólicas, como en la acumulación de grasa intra-abdominal, lo que lleva a la secreción de adiponectinas, como leptina, adiponectina, resistina, interleucina-1 e interleucina 6, factor de necrosis tumoral alfa.<sup>2</sup>

Un estudio por MacDougal (2018)<sup>6</sup>, en Población México-Americana de Texas, encontró que esta población tiene mayor prevalencia de diabetes, y que esta se asocia a mayor mortalidad y peores resultados funcionales, aunque no con recurrencia de eventos cerebrovasculares.<sup>6</sup>

## **1.2 Conceptos de Enfermedad Cardiovascular**

La Enfermedad Cardiovascular (ECV), involucra a dos grandes grupos, la enfermedad coronaria cardíaca y al accidente cerebrovascular (algunos autores incluyen al aneurisma de la aorta

abdominal). La ECV es una de las mayores causas de morbilidad y mortalidad a pesar de la mejoría en los resultados de estos pacientes. La mortalidad por enfermedad coronaria cardíaca ajustada a la edad ha disminuido desde 1980, particularmente en países desarrollados, siendo actualmente la mitad de las tasas observadas en esa época, esto debido al éxito de estrategias preventivas. Sin embargo, las desigualdades entre países persisten, y muchos factores de riesgo como la Obesidad y la Diabetes Mellitus se han incrementado sustancialmente entre los países en vías de desarrollo. La prevención es efectiva, con la eliminación de las conductas de riesgo, es posible prevenir hasta el 80% de los eventos por ECV, y hasta el 40% de los cánceres. El riesgo cardiovascular es el resultado de múltiples factores de riesgo que interactúan entre sí.<sup>7</sup>

Existen una gran cantidad de herramientas diseñadas para medir el riesgo cardiovascular entre las que se encuentran el sistema de Framingham(Mahmood, 2014)<sup>8</sup>, sin embargo otros sistemas incluyen el SCORE(Massimo, 2016)<sup>7</sup>, que evalúa sexo, edad, colesterol total, colesterol HDL, presión arterial sistólica, estado de fumador, y residencia en países de alto o bajo riesgo, el puntaje final se expresa en porcentaje y es el estimado de porcentaje de presentar un evento de ECV a 10 años, clasificando al riesgo cardiovascular según la siguiente tabla <sup>7</sup>:

Muy Alto Riesgo	Pacientes con cualquiera de las siguientes: -Antecedente de ECV -DM2 o DM1 con daño a órgano blanco -Pacientes con Enfermedad Renal Crónica Moderada a Severa con TFG <30mL/min/1.73m2 -SCORE ≥10%
Alto Riesgo	Pacientes con cualquiera de las siguientes: -Factor de riesgo único marcadamente elevado (dislipidemias familiares o hipertensión severa ≥ -DM2 o 1 sin otros factores de riesgo mayores -Enfermedad Renal Crónica con TFG 30-59mL/min/1.73m2 -SCORE ≥5% pero ≤10%
Riesgo Moderado	SCORE ≥1% pero ≤5% a los 10 años.
Bajo Riesgo	-SCORE menor a 1%, y libre de otros calificadores

(Massimo, 2016)<sup>7</sup>

Tanto el sobrepeso, como la obesidad se han asociado a un incremento del fallecimiento por ECV y todas las causas de mortalidad. La mortalidad por todas las causas es menor con un IMC entre 20 a 25kg/m2, sin embargo, la reducción de peso no puede ser considerada del todo protectora contra la ECV.<sup>7</sup>

## **II. Trastornos del Espectro de la Esquizofrenia, Síndrome Metabólico y Enfermedad Cardiovascular**

La esquizofrenia es una enfermedad crónica, debilitante, y costosa con una prevalencia de 7 a 10 por mil personas. Además de los aspectos psiquiátricos, neurológicos y cognitivos, los pacientes tienen altas tasas de obesidad, enfermedad cardiovascular, diabetes tipo 2 y síndrome metabólico.<sup>9</sup>

La enfermedad cardiovascular contribuye en la reducción de más de 20 años de la esperanza de vida en los pacientes con esquizofrenia, teniendo un riesgo aumentado de síndrome metabólico entre 2 a 3 veces mayor que en la población general, además de un riesgo de mortalidad 2 a 3 veces mayor. Un aumento en el riesgo de mortalidad se ha atribuido a causas no naturales,

como el suicidio, así como muerte por causas naturales, usualmente relacionado a trastornos cardiovasculares. El tamizaje y monitoreo de los factores de riesgo son importantes para identificar el riesgo cardiovascular en los pacientes con esquizofrenia. La obesidad y diabetes se encuentran sustancialmente incrementados en esquizofrenia con un riesgo relativo de 1.5 a 2 veces para presentar obesidad y 2 veces para presentar diabetes. Por lo que se concluye que los trastornos psicóticos son considerados factores de riesgo cardiovascular, independiente de los factores de riesgo tradicionales. Los pacientes con esquizofrenia son dos a tres veces más propensos a sufrir muerte cardíaca súbita.<sup>9</sup>

La prevalencia del síndrome metabólico en la esquizofrenia es alta. Strassnig (2017)<sup>10</sup> en Nueva York, encontraron que cerca de dos terceras partes de los pacientes con esquizofrenia eran obesos tras 20 años de la primera hospitalización por psicosis.<sup>10</sup>

Un metaanálisis de 77 publicaciones<sup>11</sup>, reportó una tasa de 32.5% (30.1-35%). El estudio estimó que los pacientes presentaban obesidad en una proporción de 49.4%. La circunferencia de cintura fue el predictor más útil para el síndrome metabólico. Un metaanálisis de los pacientes con primer episodio de esquizofrenia<sup>14</sup>, mostró menor prevalencia en las tasas de síndrome metabólico, siendo de alrededor del 10%, sin embargo, las tasas de obesidad siguieron siendo elevadas, de 26.6% y 22% para pacientes no tratados y para los tratados farmacológicamente.

Las razones por la morbilidad y mortalidad aumentada en pacientes con Esquizofrenia son complejas, e incluyen hábitos de vida no saludables (tabaquismo, consumo de alcohol, falta de ejercicio, consumo excesivo de sal, o dieta pobre), activación del sistema hipotálamo, hipofisario-adrenal, riesgo incrementado de síndrome metabólico, y efectos secundarios de medicamentos antipsicóticos.<sup>9</sup>

De Hert (2006)<sup>12</sup>, estableció que cada segundo en paciente mayor de 45 años con esquizofrenia es afectado por el síndrome metabólico y la incidencia se incrementa según la edad del paciente aumente. El síndrome metabólico incrementa el riesgo de morbilidad y mortalidad de Enfermedad Cardiovascular.<sup>9</sup>

Las alteraciones metabólicas asociadas a la esquizofrenia tienen un origen multifactorial, sin embargo, se han postulado algunas teorías, pero los resultados de muchos estudios son contradictorios. Un autocuidado pobre resulta en una dieta inadecuada, con dietas más altas en carbohidratos con menor ingesta de fruta, vegetales y fibra. Muchos pacientes con esquizofrenia presentan un estilo de vida sedentario, y menos propenso a realizar ejercicio que la población general. El tabaquismo es un factor de riesgo cardiovascular y que tiene una prevalencia mayor en sujetos con esquizofrenia.<sup>9</sup>

La esquizofrenia puede compartir vías intrínsecas inflamatorias con la Diabetes Mellitus tipo 2. La prevalencia de Diabetes Mellitus Tipo 2 es dos tercios mayor en los pacientes con esquizofrenia, que en la población en general. El pobre control glicémico en la Diabetes tipo 2, se asocia al incremento de las concentraciones de citoquinas inflamatorias, incluido la proteína C reactiva, factor de necrosis tumoral alfa, interleucina 6, interleucina 1B.<sup>14</sup>

Mutaciones en los genes que codifican marcadores inflamatorios como el FNTa, interleucina 6, fosfolipasa A, complejo de HLA, se encuentran en la diabetes y la esquizofrenia. El componente inflamatorio se encuentra en una diversidad de trastornos mentales severos, como la depresión, el trastorno bipolar y la esquizofrenia. Pacientes con esquizofrenia presentan mayores concentraciones plasmáticas de interleucina 1B, factor de necrosis tumoral alfa, proteína C reactiva, e incluso las concentraciones elevadas de estas en la infancia pueden predecir la aparición de trastornos psicóticos a lo largo de la vida.<sup>14</sup>

Existe una notable relación genética entre diabetes y esquizofrenia. El gen DISC-1, que es un gen de riesgo de esquizofrenia, se ha encontrado que tiene influencia en la función pancreática, encontrándose intolerancia a la glucosa en pacientes con esquizofrenia virgen a tratamiento y en sus familiares sin síntomas psicóticos. Pero un estudio de Padmanabhan (2016)<sup>15</sup>, no encontró un incremento significativo en el riesgo poligénico de diabetes mellitus tipo 2 y pacientes con esquizofrenia.<sup>5</sup>

Los síntomas psicóticos tienen a ser muy estresantes para los pacientes, y el estrés crónico es un factor de riesgo metabólico, por estimulación del eje hipotálamo-hipófisis-adrenal y elevación de la secreción del cortisol.<sup>9</sup>

Múltiples estudios han asociado la alta prevalencia de síndrome metabólico y enfermedad cardiovascular en los pacientes con esquizofrenia tratados con antipsicóticos, sin embargo, aquellos no tratados en primer episodio psicótico tienen una menor tolerancia a la glucosa en ayuno, y mayores niveles de glucosa, mayores niveles de insulina, y de cortisol, con un riesgo más alto para diabetes, lo que traduce que por sí misma la esquizofrenia es un factor de riesgo para síndrome metabólico.<sup>16</sup>

Estudios como el EUFEST (European First Episode of Schizophrenia Trial) (Rybanowsky, 2014)<sup>17</sup>, estudiaron a pacientes jóvenes vírgenes a tratamiento con primer episodio psicótico, y no encontraron diferencias significativas entre los parámetros metabólicos incluidos glucosa sérica, lípidos, insulina y depósitos de grasa con respecto a los controles. Sin embargo, un estudio (Hansen, 2011)<sup>18</sup>, concluyó que existe evidencia para intolerancia a glucosa y resistencia a insulina en pacientes con primer episodio de esquizofrenia, esto por variaciones en genes de TCF7L2.

En un estudio de casos y controles retrospectivo<sup>13</sup>, de 144 pacientes con síntomas prodrómicos, entre 18 a 42 años, se compararon con 3995 individuos del estudio GEMCAS, y encontraron una prevalencia ligeramente mayor de síndrome metabólico, específicamente en las tensiones arteriales, incremento de la circunferencia de cintura, e incremento de la glucosa sérica en ayunas, sin embargo, en este estudio se encontró una menor concentración de colesterol HDL en el grupo control. No se mostraron prevalencias distintas de Síndrome Metabólico entre ambos sexos.<sup>13</sup>

Otros de los factores que se asocian al riesgo cardiovascular, son el consumo de sustancias en particular alcohol y tabaco. Aproximadamente el 50% de los pacientes con esquizofrenia a lo largo de su vida, presentan un trastorno por consumo de sustancias, una tasa tres veces superior al de la población general. Los reportes de trastornos por consumo de sustancias en pacientes con primer episodio psicótico varían de un 24 a un 74%, en países como Estados Unidos, Canadá, Australia y Europa occidental. La sustancia más común es el alcohol, seguido del cannabis, y de los estimulantes. El sexo masculino, la edad más joven, una menor escolaridad se ha asociado a una tasa más alta de comorbilidad por uso de sustancias.<sup>20</sup>

Según Brunette y colaboradores (2018)<sup>20</sup>, en una muestra de 404 pacientes con primer episodio psicótico, encontraron que un tercio de los pacientes tuvo un consumo reciente de alcohol y cannabis, y la mitad de los pacientes cumplía a lo largo de la vida criterios para un Trastorno por Consumo de Alcohol.<sup>20</sup>

### **III.- Antipsicóticos, Síndrome Metabólico y Riesgo Cardiovascular**

### **III.1. Antipsicóticos, Generalidades y Clasificación**

#### **III.1.1 Generalidades**

Todos los antipsicóticos comparten el bloqueo de receptores de dopamina como su principal mecanismo de acción. Los objetivos primarios del tratamiento con antipsicóticos son los síntomas positivos (desorganización, ideas delirantes y alucinaciones) y la agitación, la eficacia en los síntomas negativos y cognitivos de la esquizofrenia con cuestionables.<sup>2</sup>

#### **III.1.2 Antipsicóticos de Primera Generación**

Los antipsicóticos de primera generación o típicos, muestran una ocupación mayor del 65% de los receptores D2 del estriado, el cual es necesario para presentar eficacia antipsicótica, mientras que los efectos neurológicos adversos se presentan con una ocupación de un 80%. Estos fármacos por lo general son muy potentes con pocos efectos secundarios autonómicos y disminuyen los niveles de agitación.<sup>21</sup>

Agentes de baja potencia como la clorpromazina usualmente requiere dosis altas (50 veces más que el haloperidol), además de ser menos selectivo para los receptores D2, y se ha asociado a efectos adversos como hipotensión ortostática, efectos adversos colinérgicos, sedación, aumento de peso, usualmente la potencia de los antipsicóticos se expresa como equivalentes de clorpromazina.<sup>22,23</sup>

Las fenotiazinas representan la mayor parte de los antipsicóticos atípicos usados hoy en día. La perfenazina es el antipsicótico clásico que representa a este grupo, y fue el utilizado en el estudio CATIE como referencia, es un agente de potencia media, y requiere dosis tres veces mayores al haloperidol, y es más selectivo por receptores D2, y es más probable que produzcan efectos extrapiramidales, como distonías agudas, parkinsonismo, acatisia.<sup>21</sup>

La butirofenona más usada es el haloperidol, quien tiene una variabilidad interindividual importante pero las dosis orales se encuentran entre 5 a 15mg, ya que el incremento de las dosis sólo incrementa los efectos adversos. Las administraciones IM o IV requieren la mitad de la dosis oral. Se debe monitorizar la aparición de taquicardia polimórfica torcida de puntas en caso de administración IV. La loxapina es un antipsicótico disponible para su acción rápida aerosolizada para inhalar, y se utiliza en el manejo de la agitación de pacientes con psicosis y manía, mostrando eficacia a los 10 minutos.<sup>22,23</sup>

#### **III.1.3. Antipsicóticos de Segunda Generación**

Los agentes de segunda generación o atípicos, son generalmente mejor tolerados, por tener menor tasa de síntomas extrapiramidales, con menores efectos adversos neurológicos, como distonía, acatisia, parkinsonismo, y también menor posibilidad de discinesia tardía. Sin embargo, la atención se ha centrado en los efectos sobre el metabolismo de la glucosa y los lípidos, los cuales se han asociado a síndrome metabólico.<sup>21, 22</sup>

La clozapina fue el primer antipsicótico atípico, con una actividad antagonista de receptores D4, así como agonismo en otros receptores serotoninérgicos, histaminérgicos y antagonista noradrenérgico, utilizado en psicosis resistentes, así como disminuir ideación suicida en individuos con esquizofrenia, sin embargo, tiene efectos adversos potencialmente graves, incluso fatales, como la agranulocitosis, miocarditis y distiroidismo. La risperidona tiene efecto antagonista de receptores 5-HT<sub>2</sub>, y de dopamina D<sub>2</sub>, tiene menos efectos extrapiramidales que los antipsicóticos típicos si se usa a dosis menores a 6 mg. La olanzapina es un antagonista potente de receptores muscarínicos, colinérgicos, 5-HT<sub>2</sub>, dopaminérgicos D<sub>1</sub>, D<sub>2</sub>, D<sub>4</sub>, y al

parecer tiene mejores resultados en el tratamiento de síntomas negativos, pero es también junto con la clozapina, las de mayor riesgo cardiometabólico. La quetiapina tiene un efecto mayor de antagonismo de receptores 5-HT<sub>2</sub>, que de los receptores D<sub>2</sub>, y afinidad por receptores adrenérgicos  $\alpha_1$  y  $\alpha_2$ , presentándose somnolencia, mareo, hipotensión postural, incremento del QT, disminución de la capacidad visual, y formación de cataratas. La ziprasidona tiene efectos antidopaminérgicos y serotoninérgicos, incrementa el intervalo QT más que otros tratamientos, por lo que la monitorización basal y frecuente electrocardiográfica es deseable. El aripiprazol es un agonista parcial de receptores D<sub>2</sub> y serotoninérgicos 5-HT<sub>1</sub>, y antagonista de receptores 5-HT<sub>2</sub>, eficaz en síntomas positivos y negativos, con capacidad para reducir efectos secundarios de otros antipsicóticos, con menor riesgo de efectos extrapiramidales, aumento de peso, hiperprolactinemia o prolongación del intervalo QT.<sup>22, 23</sup>

#### **III.1.4. Clinical Antipsychotic Trial of Intervention Effectiveness (CATIE)**

En 1999, la NIHM encargó al Dr. Jeffrey Lieberman la realización de ensayo clínico largo, multicéntrico, para evaluar la efectividad y tolerabilidad de los antipsicóticos, lo que resultó en el Clinical Antipsychotic Trial of Intervention Effectiveness (CATIE)<sup>24</sup>, publicado en 2005, donde participaron 57 centros, y 1493 pacientes con esquizofrenia, los cuales se aleatorizaron para risperidona, olanzapina, quetiapina, ziprasidona, perfenazina, a un doble ciego, con un seguimiento a 18 meses. Las dosis de los antipsicóticos fueron flexibles, y se basaron en los patrones clínicos de uso. La ziprasidona se añadió al estudio cuando este se encontraba un 40% completado. Pacientes con discinesia tardía no se aleatorizaron para perfenazina. Los pacientes que no mostraron mejoría fueron aleatorizados con otro agente farmacológico, lo que abrió el estudio al uso de clozapina en pacientes resistentes al tratamiento, o al uso de ziprasidona a los pacientes intolerantes al tratamiento. La segunda aleatorización no incluyó perfenazina. Un dato importante es que sólo el 26% de los pacientes completaron el ensayo a 18 meses con el tratamiento originalmente asignado. La primera medida de efectividad favoreció a la olanzapina, viéndose reflejado en menores hospitalizaciones y menor discontinuación por falta de efectividad. Mientras que los pacientes con risperidona fueron numéricamente menos propensos a discontinuar el tratamiento, pero esta diferencia no fue estadísticamente significativa. La olanzapina también fue asociada a mayor riesgo cardiovascular, pacientes tratados con olanzapina presentaron mayor aumento de peso, y elevación de la hemoglobina glucosilada, colesterol total y triglicéridos. Otros agentes atípicos no fueron significativamente diferentes a la perfenazina en eficacia o tolerabilidad. Concluye que ningún antipsicótico es el óptimo para todos, o la mayoría de los pacientes. La duración del estudio CATIE no permitió detectar diferencias entre la incidencia de la discinesia tardía.<sup>22, 23</sup>

#### **III.2. Efectos Metabólicos del Tratamiento Antipsicótico**

El tratamiento psicofarmacológico ejerce efectos directos e indirectos que favorecen el desarrollo de padecimientos cardiometabólicos. Muchos de los antipsicóticos son orexigénicos, y pueden incrementar el peso y promover dislipidemia, lo que lleva tasas más altas de diabetes y de manera indirecto aumenta el riesgo cardiovascular. Así como efectos directos del tratamiento psicofarmacológico en el sistema vascular, con un incremento o disminuciones de la tensión arterial, alteraciones endoteliales, riesgo de trombosis y sangrado. El uso de antipsicóticos, en adultos mayores se vuelve controversial, debido a investigaciones que incrementan la morbilidad u mortalidad. La magnitud del incremento del riesgo para enfermedad cerebrovascular asociada a medicamentos antipsicóticos es más del doble en personas con demencia, que aquellas sin demencia.<sup>9</sup>

Con el desarrollo de antipsicóticos de segunda generación, los cuales se perciben como más efectivos, con menores efectos motores, logró disminuir la brecha de mortalidad de los

pacientes con esquizofrenia y la población general. Sin embargo, el uso de antipsicóticos atípicos se asocia a aumento en la incidencia de eventos cardiovasculares, lo que paradójicamente ha incrementado esta brecha.<sup>9</sup>

Los pacientes con Primer Episodio Psicótico pueden presentar una amplia variedad de alteraciones metabólicas, que pueden predecir el desarrollo de distintas condiciones médicas, como síndrome metabólico y enfermedades cardiovasculares. Las etapas iniciales de los trastornos psicóticos son esenciales para entender el riesgo del desarrollo de las alteraciones metabólicas. En etapas iniciales, las alteraciones en la glucosa son los resultados más replicados. Un estudio de Bioque y colaboradores en España (2018)<sup>25</sup>, evalúa los factores de riesgo metabólico de una cohorte de paciente con Primer Episodio Psicótico en el periodo de dos años, con una muestra de 335 pacientes, y 253 controles, con pacientes entre 9 a 35 años, encontrando un aumento en los niveles de glucosa, triglicéridos, tensión diastólica, HDL peso, IMC, perímetro abdominal, obesidad y tasas de Síndrome Metabólico, en comparación con los controles sanos.<sup>25</sup>

La obesidad es dos veces más común en los pacientes con esquizofrenia que en la población en general. Los estudios de Síndrome metabólico en pacientes con primer episodio psicótico, vírgenes a tratamiento, son contradictorios, mientras que algunos reflejan una tasa similar a la población general, otras muestran una prevalencia incrementada. En un estudio de García-Rizo y colaboradores en España (2017)<sup>27</sup>, encontraron que 84 pacientes con Primer Episodio Psicótico y 98 pacientes controles no mostraron diferencias en las prevalencias de síndrome metabólico, ni otros parámetros como circunferencia de cintura, triglicéridos, HDL, tensión arterial, glucosa. Únicamente la prueba de tolerancia la glucosa mostro mayor significancia  $p=0.0021$ , entre los pacientes y el control.

Kahn et.al (2008)<sup>28</sup>, reportaron que, en pacientes con primer episodio de esquizofrenia, a los 12 meses presentaron aumento de peso de 9.7 kg con el uso de amisulprida, 4.8 con ziprasidona, y 6.3 con dosis bajas de haloperidol.

Un estudio de 287 pacientes por Kraal en 2017<sup>29</sup>, con edades promedios de 46.9 años, con trastornos del espectro de la esquizofrenia, con tratamiento antipsicótico por 6 meses, se dividieron en tres grupos, de alto riesgo: clozapina y olanzapina, riesgo moderado: quetiapina, risperidona, paliperidona e iloperidona y bajo riesgo, el resto de los antipsicóticos. Se identificó el síndrome metabólico en 49.1% de los participantes, con una diferencia de mujeres del 52.6%, y hombres del 46.8%, no encontrando diferencias significativas. La prevalencia fue mayor en el grupo de antipsicóticos de alto riesgo 64.6%, sin diferencia entre sexos. El grupo moderado fue de 41.1%, y en el de bajo riesgo fue de 45.8% de prevalencia de síndrome metabólico. Para las mujeres, las alteraciones metabólicas a través de todos los grupos farmacológicos fueron mayor índice de masa corporal y circunferencia de cintura, sin embargo, estas diferencias fueron mayores en el grupo de antipsicóticos de alto riesgo. Además, el número de pacientes que presentaban tratamientos para las alteraciones metabólicas encontradas, menos del 30% recibían tratamiento específico.<sup>29</sup>

La incidencia del síndrome metabólico a un año de inicio de tratamiento antipsicótico atípico fue de 20%. Estudios en Japón demuestran que pacientes de consulta externa, tienen una prevalencia 2 a 3 veces mayor de síndrome metabólico que los hospitalizados o institucionalizados, lo que sugiere que el menor monitoreo, mato libertad lo llevan a adoptar estilos de vida poco saludables, y a buscar menor atención de su salud, siendo factores de riesgo los hábitos dietéticos malos, obesidad, inactividad física, incremento del consumo de alcohol o tabaco.<sup>30</sup>

Sin embargo en un estudio en un hospital de tercer nivel en Singapur, por Seow en 2017<sup>31</sup>, en pacientes institucionalizados por un año, se obtuvieron niveles de glucosa, colesterol total, HDL, y triglicéridos, circunferencia de cintura, tensión arterial, peso y talla, donde se encontró que la prevalencia de síndrome metabólico fue de 51.9%, y 26.9% según criterios de AHA, y NCEP ATP III respectivamente, el riesgo cardiovascular a lo largo de 10 años, fue estimado de 12.8% indicando un riesgo intermedio según el riesgo de Framingham, sin embargo al término del año no encontraron asociación con el tratamiento antipsicótico atípico en el incremento de riesgo de síndrome metabólico.<sup>31</sup>

### **III.2.1. Diferencias entre los efectos metabólicos de Antipsicóticos de Primera y Segunda Generación**

En 2005 La FDA emitió una alerta sobre el uso de antipsicóticos, ya que en 17 ensayos clínicos aleatorizados con olanzapina, aripiprazol, risperidona o quetiapina, ya que incrementaban en un 1.7 veces la mortalidad, extendiendo esta alerta a los antipsicóticos típicos. Una cohorte retrospectiva del Departamento de Veterano de USA, mostro la mortalidad más alta con el uso de haloperidol, seguido de risperidona, con el valor más bajo para la quetiapina. Sin embargo, un metaanálisis de 80, 000 pacientes no mostro diferencias significativas en los riesgos cardiovasculares entre antipsicóticos típicos y atípicos en pacientes con demencia.<sup>32, 34</sup>

Comparando todos los riesgos, en una revisión sistemática de Farlow et.al, en 2017<sup>35</sup>, concluyen que los antipsicóticos atípicos se asocian a una menor mortalidad para todas las causas, así como menor riesgo de síntomas extrapiramidales pero un riesgo aumentado de enfermedad cerebrovascular que los pacientes tratados con antipsicóticos típicos.<sup>32</sup>

Smith et. Al. (2011)<sup>33</sup>, reportaron en un meta análisis de antipsicóticos atípicos, un riesgo aumentado para diabetes de 1.3 veces mayor que con antipsicóticos típicos, sin embargo, otro metanálisis<sup>34</sup>, más reciente comenta que nos resultados siguen siendo contradictorios e insuficientes.

Una revisión sistemática, de Zimbron en 2016<sup>34</sup>, de estudios controlados, aleatorizados con antipsicóticos identificaron una jerarquía del riesgo de aumento de peso de la siguiente manera, clozapina, olanzapina, risperidona, quetiapina, aripiprazol, ziprasidona.

### **III.3. Efectos Vasculares del Tratamiento Antipsicótico**

Los antipsicóticos típicos, pero sobre todo los atípicos se han asociado a prolongación del QT, y taquicardia “torsades de pointes” (torcida de puntas), así como muerte súbita debido a arritmias cardíacas. El efecto sobre la prolongación del QT es dosis dependiente, y aumenta si se añade otro antipsicótico. Adicionalmente los antipsicóticos aumentan el riesgo de trombosis venosa y embolia pulmonar, siendo los mecanismos más posiblemente involucrados son la agregación plaquetaria, concentraciones aumentadas de anticuerpos anticardiolipinas, y estasis venosa. Existe un cociente de riesgo de Hazard del 32% para tromboembolia venosa en individuos a los que se les ha prescrito antipsicóticos en los últimos 24 meses. Liperoti<sup>36</sup> reportó en una cohorte retrospectiva de 20 000 mil nuevos usuarios de antipsicóticos un rango de hospitalización por tromboembolia venosa 0.91/100 personas-año.

### **III.4. Genética e Impacto Metabólico Inducido por Antipsicóticos**

Las observaciones en individuos con comorbilidades metabólicas predispuestas genéticamente en la esquizofrenia y por los tratamientos se han dado desde observaciones históricas de pacientes con psicosis y demencia precoz los cuales exhibían aumentos en los niveles de glucosa

sanguínea, en estudios epidemiológicos, que muestran una prevalencia de dos a cuatro veces mayor de diabetes en pacientes con esquizofrenia. Así mismo se han observado estados de intolerancia a la glucosa en pacientes sin tratamiento antipsicótico previo, con primer episodio psicótico. La determinación de la predisposición genética es difícil. La complejidad genética de la esquizofrenia, obesidad, diabetes mellitus tipo 2, el síndrome metabólico, es una gran dificultad, se han estimado 108 loci independientes para esquizofrenia, 97 loci para obesidad, 103 para diabetes mellitus tipo 2 y obesidad.<sup>5,9</sup>

### **III.5. Efectos Endócrinos de los Antipsicóticos**

Los antipsicóticos atípicos se han involucrado en la regulación de los procesos bioquímicos del adipocito, incluyendo la transducción de señales, biogénesis mitocondrial, adipogénesis y metabolismo durante la diferenciación adipogénica, además de la producción de citosinas proinflamatorias.<sup>37</sup>

Existe evidencia genética de la susceptibilidad genética del primer episodio psicótico, y control glucémico anormal. El metaanálisis de Perry (2016)<sup>14</sup>, encontró que el primer episodio psicótico se asocia a la resistencia a la insulina, pobre tolerancia a la glucosa, pero no con los niveles de glucosa plasmática, pero no logran establecer causalidad.

Estudios recientes sugieren que proteínas ligadoras de elementos reguladores de esteroles (SREBP) son centrales en las vías de biosíntesis de lípidos, ya que funcionan como factores de transcripción que responden a los niveles de nutrientes, y regulan la transcripción de genes del metabolismo lipídico, incluyendo a genes para la biosíntesis de colesterol y ácidos grasos.<sup>37</sup>

Existen tres isoformas SREBP-1a, -1c, y 2, el grupo uno involucra el metabolismo de los ácidos grasos y triacilglicerolos, mientras que el grupo 2, involucra el metabolismo del colesterol. Estos SREBP se encuentran en el retículo endoplasmático. "Insig" tiene dos isoformas, 1 que es el blanco nuclear de SREBP, y la 2, que es regulado negativamente por la cantidad de insulina, independientemente de SREBP, aunque puede ligarlo.<sup>37</sup>

Liou y colaboradores en 2017<sup>37</sup>, observaron que 3 haplotipos de SREBP se han encontrado incrementados en el síndrome metabólico inducido por antipsicóticos atípicos. Las vías bioquímicas que involucran SREBP se ven afectadas por antipsicóticos, lo que lleva a una regulación al alza, y consecuentemente un aumento en la síntesis de colesterol y lípidos, esto sobre todo en hepatocitos y adipocitos.

El tratamiento con antipsicóticos atípicos, en especial clozapina, induce a un estado temprano de biosíntesis lipídica, que puede ser revertido, cuando la expresión de Insig-2 incrementa, lo que lo pone como un posible blanco terapéutico.<sup>38</sup>

El bajo grado de inflamación sistémica, se mide a través de la proteína C reactiva, en los trastornos mentales severos, como en la esquizofrenia, depresión o trastorno bipolar. La Proteína C reactiva es una proteína proinflamatoria producida en el hígado, y en los adipocitos. La producción de la proteína C reactiva es estimulada por la interleucina 6. La proteína C reactiva se correlaciona con el IMC, y la circunferencia abdominal en la población en general. Estilos de vida no saludable, pueden incrementar el bajo grado de inflamación, u la activación proinflamatoria se asocia a falta de ejercicio, hábitos irregulares del sueño y al tabaquismo. El bajo grado de inflamación predice resistencia a la insulina, y el incremento del riesgo de enfermedad cardiovascular. Un estudio por Keinänen y colaboradores en Finlandia (2018)<sup>39</sup>, encontró incremento en las medidas antropométricas, y la proteína c reactiva de alta

sensibilidad en pacientes con Primer episodio psicótico, mientras que no se observaron diferencias significativas en los parámetros de glucemia y lípidos.

Los antipsicóticos tienen además un efecto inmunomodulador y antiinflamatorio, además de que los antiinflamatorios muestran resultados prometedores en la adyuvancia el tratamiento de los pacientes con esquizofrenia.<sup>14</sup>

### **III.6. Cambios Antropométricos Inducidos por Antipsicóticos**

En pacientes con primer episodio de esquizofrenia, se reportó un aumento de 3.22 kg a corto plazo y 5.3 kg a largo plazo, tras iniciar el tratamiento antipsicótico. Múltiples mecanismos de han propuesto para la ganancia de peso por antipsicóticos, la mayoría de los estudios se han enfocado a acciones sobre múltiples receptores (5-HT<sub>2A</sub> y 5-HT<sub>2C</sub>, dopamina D<sub>2</sub> y D<sub>3</sub>, histamina H<sub>1</sub> y muscarínicos M<sub>3</sub>).<sup>38</sup>

Los antipsicóticos afectan a neuropéptidos asociados al control del apetito y el metabolismo energético. La leptina y adiponectina son adipoquinas producidas en el tejido adiposo, que se han implicado en el aumento de peso secundario a uso de antipsicóticos. Incrementos en los niveles de leptina y disminución de los niveles de adiponectina se han demostrado a corto plazo con el inicio del tratamiento con olanzapina.<sup>9</sup>

La grelina, que actúa en el núcleo arcuato del hipotálamo favorece el consumo de alimentos y el depósito de grasa, también está afectado por antipsicóticos. Se han sugerido cambios en estas adipoquinas, tendrán efectos directos en el aumento de peso.<sup>37</sup>

Otros efectos de los antipsicóticos alteran el metabolismo de la glucosa y los lípidos, lo que se ve reflejado en el aumento ponderal y aumento de la adiposidad, llevando a la resistencia a la insulina y consecuente aumento de la liberación de triglicéridos y LDL de los adipocitos.<sup>40</sup>

Existe evidencia de que los antipsicóticos incrementan la expresión de genes de SREBP u VLDL. Dentro de los polimorfismos genéticos de un solo nucleótido relacionados se encuentran el ADRA2A, DRD2, 5-HT<sub>2C</sub> y MC4R, y son los que tienen el mayor efecto para explicar el aumento de peso, lo cuales también están involucrados en receptores de los efectos terapéuticos de los antipsicóticos.<sup>34, 37, 41</sup>

Existe un aumento de peso rápido en las primeras semanas tras el inicio de antipsicóticos, y la tasa de ganancia de peso gradualmente disminuye hasta estabilizarse a lo largo de varios meses. El tiempo en que llegan a la meseta es distinto para cada antipsicótico, siendo de 4 a 9 meses para olanzapina y de 42 a 46 meses para clozapina, lo que significa que los pacientes pueden continuar con aumento de peso entre uno a cuatro años.<sup>32, 34</sup>

En un estudio por Khera y colaboradores, en 2015<sup>42</sup>, encontraron que el aumento de peso en el primer episodio psicótico ocurre sobre todo en las primeras semanas y meses.

Factores relacionados con aumentos rápidos de peso de encuentran edad temprana, bajo IMC inicial, respuesta robusta al tratamiento antipsicótico. El aumento de peso de más del 5% del IMC a lo largo del primer mes, es el mejor predictor para aumento de peso a largo plazo.<sup>41</sup>

La prevención del aumento de peso inducido por antipsicóticos es la mejor estrategia, en lugar del tratamiento de la ganancia ponderal y los problemas relacionados.<sup>41</sup>

Otros metaanálisis multitratamientos por Leucht y colaboradores, en 2013<sup>23</sup>, a las 6 semanas, reportaron que todos los antipsicóticos a excepción del haloperidol, lurasidona y ziprasidona incrementaron significativamente de peso, siendo los que mayor aumento ponderal olanzapina y zotepina.

Algunos metaanálisis reportaron que olanzapina y clozapina, tuvieron mayores aumentos ponderales, mientras que quetiapina, risperidona y sertindol causaron aumentos intermedios, mientras que bajo a intermedio aumento de peso fue observado con aripiprazol y amisulprida. Ziprasidona fue el que causo menor aumento ponderal.<sup>43</sup>

El metaanálisis de De Hert (2011)<sup>44</sup>, mostro que antipsicóticos más novedosos como asenapina, iloperidona, paliperidona y lurasidona, tuvieron un incremento significativo de peso, el cual fue el 7% superior al peso basal causado por todos los tratamientos excepto para lurasidona.

Kraal en 2017<sup>29</sup>, mostraron que la mayoría de los antipsicóticos a excepción de aripiprazol, amisulprida, y ziprasidona aumentaban de peso. Resultados similares se observaron en pacientes vírgenes a antipsicóticos, presentaron aumentos ponderales de más del 7% del peso basal, para todos los antipsicóticos.<sup>30</sup>

En un estudio prospectivo, de seguimiento a 24 meses por Bioque (2018)<sup>25</sup>, para analizar parámetros metabólicos y antropométricos de los pacientes mentales graves en tratamiento de mantenimiento con antipsicóticos atípicos con el fin de verificar la existencia de parámetros predictores a nivel antropométrico y/o analítico para la buena/mala evolución del síndrome metabólico en estos pacientes. No hubo cambios significativos de los parámetros físicos y bioquímicos estudiados individualmente a lo largo de las diferentes visitas.<sup>25</sup>

Basados en metaanálisis por Perry (2016)<sup>14</sup>, los pacientes vírgenes a tratamiento con primer episodio psicótico presentaron un mayor índice abdomen-cintura, y más tejido adiposo intra-abdominal en comparación con controles sanos. Con el tratamiento antipsicótico, el aumento de peso incrementa de manera marcada en las primeras semanas y meses, y la mayoría del incremento tiene lugar en el primer año del tratamiento. La obesidad abdominal en un marcador de disfunción del tejido adiposo, y los pacientes con esquizofrenia son particularmente vulnerables a esta forma no favorable de obesidad. El aumento de peso es uno de los mayores problemas en la adherencia terapéutica.<sup>14</sup>

Estudios previos en pacientes con primer episodio psicótico sugieren que los factores de riesgo para aumento de peso con el tratamiento incluyen menor IMC, edad más temprana, síntomas negativos, y tratamiento con olanzapina, sin embargo, estos no son consistentes a través de los distintos estudios.<sup>29</sup>

En un estudio observacional por Keinänen en 2015<sup>30</sup>, de 60 casos y 27 controles, identificaron que, comparados con controles, los pacientes con primer episodio psicótico presentaban mayores niveles de LDL, triglicéridos, y Apolipoproteína B, así como menores niveles de HDL, y Apolipoproteína A. Durante el seguimiento a 12 meses, el 60% de los pacientes presentaron sobrepeso u obesidad, y 58.8% obesidad abdominal. El incremento del peso fue predicho por el incremento de la resistencia a la insulina, siendo un posible marcador del incremento en la circunferencia abdominal.

El aumento de peso y las anormalidades metabólicas son problemas mayores de la terapia antipsicótica en la práctica. Una cohorte a 3 años, de Pérez-Iglesias y colaboradores (2013)<sup>45</sup>, de España de 170 pacientes con primer episodio psicótico, se les asigno de manera aleatoria haloperidol, olanzapina y risperidona, donde encontraron que el aumento de peso se producía

en el primer año, para después estabilizarse a lo largo de los 3 años. El incremento de los parámetros bioquímicos de Colesterol, LDL, y triglicéridos se produjo solo en el primer año, no encontraron cambios significativos en los niveles de glucemia. Los factores de riesgo más asociados a aumento de peso son un IMC bajo, el género masculino y el tratamiento con olanzapina. Concluyen que el primer año de tratamiento es crítico para el aumento de peso y los parámetros metabólicos.

En un estudio de Zipursky en 2005<sup>46</sup>, en reino unido, evaluaron los predictores de aumento de peso en pacientes con primer episodio psicótico tratados con olanzapina y haloperidol, encontrando que tras dos años de tratamiento el incremento de peso medio por olanzapina de 15.4kg, (SD=10.0), fue superior que, con haloperidol, 7.5 kg (SD=9.2).

Un estudio de Cortés y colaboradores en España(2013)<sup>47</sup>, con 25 pacientes con primer episodio psicótico, se vigilaron en los primeros 3 a 6 meses del inicio del tratamiento encontrando una relación inversa entre el IMC corporal basal y el aumento de peso, con una R2 de 0.530, pendiente  $\beta=-0.73$ ,  $t(25)=-3.68$ ,  $p=0.003$ , así mismo encontraron una relación inversa entre los niveles basales de leptina y el aumento de peso, con una R2 de 0.529, pendiente  $\beta=-0.72$ ,  $t(25)=-3.66$ ,  $p=0.003$ .

### **III.7. Polifarmacia Antipsicótica y sus Efectos Metabólicos**

El uso de antipsicóticos atípicos ha permitido a los clínicos el tratamiento de la esquizofrenia con un incremento en su eficacia y menores efectos adversos comparados con los antipsicóticos típicos, al tener menor propensión de inducir síntomas extrapiramidales, menor riesgo de inducir hiperprolactinemia, mayor eficacia en el manejo de los síntomas positivos y negativos. Aun así, persisten pacientes con Esquizofrenia resistente a tratamiento, lo que ha llevado a la polifarmacia con antipsicóticos, lo que ha creado una brecha entre las guías clínicas y la práctica diaria, ya que los antipsicóticos de segunda generación tienen características farmacológicas diversas.<sup>48</sup>

Dentro de las razones del uso de polifarmacia antipsicótica se encuentran la esquizofrenia resistente a tratamiento, que no ha respondido a monoterapia, y en donde la clozapina se ha suspendido por sus efectos adversos y más raramente por falta de respuesta.<sup>49</sup>

La segunda razón para la polifarmacia es la prescripción de un fármaco para los pacientes agresivos y violentos, los cuales, de manera general, son mejor controlados con el uso de antipsicóticos típicos con una acción más rápida, en los pacientes ya tratados con antipsicóticos atípicos. La alta prevalencia de la polifarmacia se ha asociado se ha asociado con pacientes jóvenes, en manía, con agresión severa, y es más utilizada en pacientes hospitalizados.<sup>48</sup>

La polifarmacia también puede ser utilizada para reducir los efectos adversos resultado de la posible sobredosis de otros antipsicóticos, tal como la adición del aripiprazol, para reducir los niveles de prolactina y los parámetros metabólicos, somnolencia o fatiga.<sup>48</sup>

Otra razón es el uso de otros antipsicóticos para el control de otros síntomas, como la quetiapina, que se usa para reducir el insomnio y la ansiedad. La ganancia de peso causada por antipsicóticos puede resultar entre la interacción entre antipsicóticos al interactuar con una variedad de receptores. Predecir y prevenir las anormalidades metabólicas es importante, sobre todo ante el uso de la polifarmacia de antipsicóticos, por lo que la monitorización cuidadosa de la glucosa sérica, los niveles de colesterol y el aumento de peso son importantes para prevenir el SM relacionado a uso de antipsicóticos. Sin embargo, no existen estudios acerca de

estrategias de tratamiento y control de anomalías metabólicas, así como de la identificación de mecanismos de efectos metabólicos en polifarmacia de antipsicóticos.<sup>48</sup>

#### **IV. Implicaciones y Tratamiento de los Efectos Metabólicos Inducidos por Antipsicóticos**

Factores sociodemográficos que se reportan contribuyen en el retraso en el tratamiento en las muestras clínicas incluyen el género masculino, edad más joven, menor nivel educativo, soltero o falta de pareja, desempleo, ser migrante, historial positivo familiar de trastornos mentales.<sup>49</sup>

Los pacientes con esquizofrenia tienen pobre adherencia a los tratamientos, y efectos como el aumento de peso, pueden favorecer esta no adherencia, debido a pobre autoestima o imagen corporal.<sup>50</sup>

La no adherencia al tratamiento es un factor mayor para la recurrencia de los síntomas, un 60 a 70% recurren en un año, y el 90% a los 2 años sin tratamiento antipsicótico de mantenimiento. Los pacientes con obesidad en comparación con la población general tienen 2.5 veces más posibilidades de discontinuar el tratamiento que pacientes no obesos. La discontinuación del tratamiento antipsicótico se asocia también a una alta tasa de hospitalizaciones y de visitas a urgencias.<sup>50</sup>

Pelayo-Terán y colaboradores en 2016<sup>51</sup>, en el estudio PAFIP (Programa Asistencial de Fases iniciales de psicosis) encontraron que la mediana de tiempo para la recurrencia en pacientes con primer episodio psicótico que no tenían adherencia al tratamiento fue de 17 meses, mientras que en los que tenían adherencia al tratamiento fue a 40 meses, siendo la no adherencia es el predictor principal de recaída, tras el primer episodio de psicosis.

Los pacientes con esquizofrenia y trastorno por uso de sustancias tienen menor adherencia al tratamiento, y un curso de peor pronóstico, que aquellos sin esa comorbilidad, incluyendo tasas más altas de hospitalización, violencia, victimización, vagabundeo, infecciones y mortalidad prematura.<sup>20</sup>

Además de las modificaciones en los hábitos de vida, y dietéticas, programas de ejercicio, y el cambio a antipsicóticos atípicos alternativos, varios agentes farmacológicos se han usado para revertir los efectos del aumento de peso inducido por antipsicóticos.<sup>50</sup>

El estudio STEPWISE RCT<sup>26</sup>, de 2018 en Reino Unido, buscó desarrollar intervenciones en pacientes con primer episodio psicótico y esquizofrenia. Este estudio utilizó dos grupos, uno control, y el otro recibió sesiones educativas de automanejo del estilo de vida, además de apoyo a los contactos del paciente. Participaron 412 pacientes, evaluando cambios de peso, actividad física, consumo dietético, y parámetros bioquímicos, como hemoglobina glucosilada, glucosa en ayuno, perfil de lípidos, los cuales no mostraron diferencia entre grupos, ni con la intervención. A pesar de que el 87.2% de los participantes comentó que la intervención respondía a sus necesidades, la intervención no fue efectiva clínicamente, ni costo-efectiva.<sup>26</sup>

La metformina y el topiramato son los agentes que han demostrado datos preliminares más prometedores. La metformina es un tratamiento para DM2, y fuera de etiqueta se utiliza en profilaxis de diabetes gestacional, síndrome de ovario poliquístico, esteatosis hepática no alcohólica, y lipodistrofia asociado a antirretrovirales. Efectos adversos comunes incluyen distensión abdominal, diarrea, flatulencias y acidosis láctica. La metformina disminuye la resistencia a la insulina al reducir la producción de glucosa hepática, y reducir la absorción de glucosa, y promover la utilización celular de glucosa. El mecanismo para pérdida de peso involucra un incremento en el péptido 1 similar al glucagón (GLP-1), además de inhibir la

degradación de este, lo que conduce a una supresión del apetito. No tiene efecto en los niveles de leptina. Un metaanálisis sobre el uso de metformina logró disminuir 3 kg en 3 a 4 meses, en pacientes con primer episodio psicótico, no obesos.<sup>38</sup>

En un ensayo clínico doble ciego de Jarskog en 2013<sup>40</sup>, pacientes con esquizofrenia y trastorno esquizoafectivo, con 148 pacientes, recibieron metformina 1000mg dos veces al día, continuando con su tratamiento, presentando una disminución de 3 kg (IC 95% de -4 a -0.2), en comparación con el placebo -1 (IC 95% de -2 a -0).

Topiramato es un fármaco indicado en el manejo de la epilepsia y la migraña, se utiliza fuera de etiqueta para el trastorno bipolar. Entre sus efectos adversos se encuentran las parestesias, fatiga, debilidad, pérdida del apetito, y dificultades en la concentración, puede causar también acidosis metabólica, al incrementar la excreción de bicarbonato. El topiramato actúa sobre los canales de sodio dependientes de voltaje, la enzima anhidrasa carbónica, los receptores AMPA y kainato de glutamato.<sup>38</sup>

Comparado con el topiramato, la metformina tiene un mejor perfil de seguridad, una mayor evidencia clínica en la pérdida de peso e incluso en su uso en población pediátrica. También existe evidencia de que la metformina mejora otros parámetros metabólicos y antropométricos. Sin embargo, la evidencia sigue siendo limitada.<sup>38</sup>

## PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA Y PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN.

Uno de los grandes problemas del tratamiento farmacológico, es ofrecer al paciente el fármaco más eficaz, con el menor riesgo de efectos adversos, con el objetivo, sobre todo ante trastornos crónicos, que los pacientes puedan tener un buen apego al tratamiento. Para los Trastornos del Espectro de la Esquizofrenia esto es sumamente difícil, ya que muchos de los fármacos antipsicóticos tienen efectos sobre múltiples receptores, lo que les confiere un mayor número de efectos adversos. Entre los efectos adversos más prominentes de los antipsicóticos atípicos se encuentran los efectos metabólicos y antropométricos.

Se sabe que la esquizofrenia y trastornos del espectro, tienen un riesgo incrementado para Diabetes Mellitus Tipo 2 y Síndrome Metabólico por el simple hecho de padecer este tipo de trastornos, lo que se asocia a un aumento en la morbimortalidad por Enfermedad Cardiovascular. Si agregamos que estos pacientes son tratados con fármacos que tienen impacto en los factores de riesgo para desarrollo de Síndrome Metabólico y Enfermedad Cardiovascular, se debe evaluar cuidadosamente que pacientes podrían tener factores de riesgo previos, para poder elegir el mejor tratamiento, así como contar con indicadores que prueben que pacientes tendrán mayores efectos metabólicos, y cuales requerirán una vigilancia estrecha para la vigilancia y tratamiento de estos.

La literatura actual muestra que los parámetros más importantes que predicen el desarrollo del Síndrome Metabólico, el cuál es el factor más importante en la génesis de la Enfermedad Cardiovascular, son las medidas antropométricas, en específico el aumento de la circunferencia abdominal, el aumento porcentual del IMC sobre el basal y las alteraciones de la glucosa en ayuno, que tienen una relación directa con el tejido adiposo intra-abdominal valorado por la circunferencia abdominal.

Sin embargo existe controversia importante entre cuales son los parámetros que favorecen la aparición de Síndrome Metabólico en pacientes del Espectro de la Esquizofrenia tratados con antipsicóticos, ya que muchos estudios no llegan a ser concluyentes, y al ser la Enfermedad Cardiovascular la mayor causa de mortalidad de la población general y de los pacientes del Espectro de la Esquizofrenia es necesario contar con parámetros que predigan quienes tendrán mayor aumento de peso tras el inicio de tratamiento con antipsicóticos, con base a la siguiente pregunta:

¿Existe una asociación directa entre niveles de glucemia basal y las medidas Antropométricas (Peso y Circunferencia Abdominal) al inicio de la hospitalización con el aumento de peso al final de la misma en pacientes hospitalizados tratados con antipsicóticos con Primer Episodio Psicótico?

## JUSTIFICACIÓN

La adherencia terapéutica es fundamental en los pacientes con Trastornos del Espectro de la Esquizofrenia, ya que además del apoyo social, el tratamiento de mantenimiento disminuye el riesgo de recurrencia, de hospitalizaciones y de visitas a urgencias, lo que repercute en el mejor funcionamiento de los pacientes y sus familias.

Los efectos adversos son una causa importante del abandono al tratamiento farmacológico, y esto se ha visto en mayor proporción cuando los efectos se relacionan al aumento del peso, sobre todo si previamente el paciente ya presentaba sobrepeso u obesidad, por lo que determinar que pacientes tendrán mayores efectos metabólicos con este tipo de tratamientos, asegurará el apego terapéutico.

Por otra parte, la enfermedad cardiovascular contribuye en la reducción de esperanza de vida más de 20 años en los pacientes con esquizofrenia, teniendo un riesgo aumentado de síndrome metabólico entre 2 a 3 veces mayor que en la población general. Demostrándose que uno de los factores que influyen en el desarrollo del Síndrome metabólico y la Enfermedad Cardiovascular es el tratamiento Antipsicótico utilizado.

Existen varios estudios sobre estas asociaciones y sobre parámetros bioquímicos y antropométricos, sin embargo, el aumento de peso por el uso de los antipsicóticos se ve afectado por la disponibilidad de determinados alimentos, la región geográfica y la cultura que influyen en los hábitos dietéticos y de actividad física de esa población, y muchos de los resultados de dichos estudios no son concluyentes o son contradictorios con otros.

Actualmente las Enfermedades Cardiovasculares constituyen una de las principales causas de mortalidad, por lo que se deben contar con parámetros que puedan asociar el inicio de terapéutica antipsicótica con mayor aumento de peso y/o circunferencia abdominal.

El realizar un estudio en un ámbito hospitalario, permitió estandarizar al personal que realiza mediciones antropométricas, estandarizar los instrumentos empleados, e incluso la ingesta y accesibilidad a los alimentos, por lo que, tras eliminar dichos sesgos, la generación de resultados se esperó fuera más confiable. Además, que el estudio se realizó en población mexicana, que tiene un perfil metabólico y antropométrico distinto a otras poblaciones, de ahí la importancia del estudio.

## **HIPÓTESIS**

Mayores niveles de glucemia basal, peso y circunferencia abdominal al inicio de la hospitalización predecirán el mayor aumento de peso durante la hospitalización de pacientes tratados con Antipsicóticos por Primer Episodio Psicótico.

## **TIPO DE ESTUDIO**

Se trata de un estudio retrospectivo, observacional, longitudinal y descriptivo. La muestra se reclutó de los expedientes de pacientes que cumplan con los criterios de ingreso egresados del servicio de hospitalización del INPRFM durante el periodo comprendido entre el 01 de enero de 2017 y el 31 de diciembre de 2017. El formato de captura de datos se elaboró en un documento de Excel. Se realizaron únicamente análisis de datos obtenidos de expedientes.

## **OBJETIVO GENERAL**

Determinar la asociación entre niveles de glucemia basal y medidas antropométricas (peso y circunferencia abdominal) al inicio de la hospitalización con el aumento de peso al final de la misma, en pacientes hospitalizados tratados con antipsicóticos con Primer Episodio Psicótico.

## **OBJETIVOS ESPECÍFICOS:**

- Definir la asociación entre los niveles de glucemia basal al inicio de la hospitalización con el aumento de peso y aumento del perímetro abdominal al final de la misma, en pacientes hospitalizados tratados con los distintos tipos de antipsicóticos con Primer Episodio Psicótico.
- Definir la asociación entre el peso basal al inicio de la hospitalización con el aumento de peso y aumento del perímetro abdominal al final de la misma, en pacientes hospitalizados tratados con los distintos tipos de antipsicóticos con Primer Episodio Psicótico.
- Definir la asociación entre el perímetro abdominal al inicio de la hospitalización con el aumento de peso y aumento del perímetro abdominal al final de la misma, en pacientes hospitalizados tratados con los distintos tipos de antipsicóticos con Primer Episodio Psicótico.
- Describir las características de los pacientes con Primer Episodio Psicótico (variables sociodemográficas como sexo, edad, estado civil, ocupación, escolaridad, nivel socioeconómico, lugar de residencia).

## METODOLOGÍA:

Este es un estudio retrospectivo en el cual se realizó la revisión y análisis de la información contenida en las notas de ingreso y egreso, valores de laboratorio y registros de medidas antropométricas. Es longitudinal porque se revisaron notas y expedientes de pacientes que fueron hospitalizados por el diagnóstico de primer episodio psicótico en un periodo de un año al inicio, y al final de su hospitalización; y es observacional debido a que únicamente se revisó y se analizaron notas y expedientes por lo que no implica la intervención del investigador en ningún nivel. La información que se registró fue: datos sociodemográficos (género, edad, estado civil, escolaridad, lugar de residencia), estudios de laboratorio al ingreso hospitalario (glicemia basal, colesterolemia total, trigliceridemia), y registros del servicio de nutrición (peso, talla, circunferencia abdominal, IMC), de los cuales se registraron al ingreso y al egreso de la hospitalización. La estandarización en la medición de las variables antropométricas se da por que el personal de nutrición, quién fue el responsable de estas medidas, las realizó con el mismo personal, con la misma técnica, con el mismo equipo para la medición de cada uno de los pacientes. Para el análisis de los datos se utilizó estadística descriptiva, buscando medias y desviaciones estándar, además de estadística analítica, realizando inicialmente correlación de Pearson, en aquellas correlaciones mayores a 0.6, se realizó regresión lineal, con ANOVA y coeficientes, y se buscó la relación de la glucemia basal y los cambios antropométricos (peso y circunferencia abdominal), con la diferencia porcentual del aumento de IMC y del perímetro abdominal al final de la hospitalización. Para el análisis Estadístico se utilizó el Programa SPSS (Statistical Package for the Social Sciences) en su versión 23.

Este estudio no implicó ningún riesgo ético, por consistir en revisión de notas y expedientes clínicos en los que se utilizaron códigos numéricos, guardándose el anonimato de los participantes y manejándose la información confidencialmente. Además, fue sometido a evaluación por el comité de Ética del INPRF.

La información a registrada fue: datos sociodemográficos (género, edad, estado civil, escolaridad, nivel socioeconómico y lugar de residencia), estudios de laboratorio al ingreso hospitalario (glicemia basal, colesterol total, triglicéridos), y registros del servicio de nutrición (peso, talla, circunferencia abdominal, IMC), de los cuales se registraron los cambios en el peso al ingreso y al egreso de la hospitalización, que se registraron en kg como variables cuantitativas continuas expresadas en kilogramos, además del perímetro abdominal al inicio y egreso de la hospitalización, al igual el cambio en la diferencial del perímetro abdominal, que se calculó como:

$$\text{Diferencial del Perímetro Abdominal} = \text{Perímetro Abdominal al Egreso} - \text{Perímetro Abdominal al Ingreso}$$

Además, el IMC al ingreso y egreso, que se expresaron como variables cualitativas continuas expresadas en  $\text{kg/m}^2$ , pero también se calculó la diferencial porcentual del IMC, ya que cambios en el peso en personas ya con IMC bajo pueden significar un cambio porcentual mayor, que el mismo cambio de peso en una persona con un IMC alto, que puede significar un cambio porcentual menor, esto se calculó según la siguiente fórmula:

$$\text{Diferencial porcentual del IMC} = \frac{(\text{peso al egreso} - \text{peso al ingreso}) \times 100}{\text{peso al ingreso}}$$

Se contemplaron registros de enfermería para obtener (tensión arterial). Además de la información clínica de los pacientes con respecto al tratamiento (generación del antipsicótico, tipo de antipsicótico, días de estancia intrahospitalaria, dosis equivalente de olanzapina), para realizar las dosis equivalentes de Olanzapina se utilizó la siguiente tabla<sup>41</sup>:

Tabla 1. Equivalencias de los distintos Antipsicóticos con Dosis equivalentes a 1mg de Olanzapina Vía Oral	
Medicamento	Equivalente a 1mg de Olanzapina
Amisulprida	40mg
Aripiprazol	1.5mg
Clozapina	30mg
Haloperidol	0.8mg
Levomepromazina	30mg
Olanzapina	1mg
Perfenazina	3mg
Quetiapina	40mg
Risperidona	0.5mg
Sulpirida	80mg

Adaptada de Leucht, S (2016).<sup>52</sup>

#### Instrumentos de Evaluación

Se utilizaron los registros de Hoja de Evaluación Nutricional, Hoja de prescripción dietética, Reportes de Laboratorio, Historia Clínica, notas de Ingreso y Egreso, que se utilizaron para

llenar una base de datos de Excel para el registro de la información de los expedientes de pacientes tratados con Antipsicóticos por Primer Episodio Psicótico.

Se revisaron todas las notas y expedientes que cubran los siguientes criterios:

#### CRITERIOS DE INCLUSIÓN

- Pacientes con 15 años cumplidos o más
- Se incluyeron solo los expedientes de pacientes que fueron hospitalizados por Primer Episodio Psicótico con algún Trastorno del Espectro de la Esquizofrenia o Trastorno Depresivo Mayor con Síntomas Psicóticos (como diagnóstico al final de la hospitalización), y que recibieron tratamiento antipsicótico por primera vez
- El expediente contó con la hoja de consentimiento informado de hospitalización firmada por el paciente o tutor en caso de menores de edad
- El expediente contó con historia clínica, notas de ingreso y de egreso de hospitalización, y que contaba con la firma del médico que elaboro dichas
- El expediente contó con los reportes de laboratorio
- El expediente contó con las hojas de Evaluación nutricional, de ingreso y egreso, y las indicaciones de nutrición
- El expediente contó con la Hoja de prescripción dietética del área de nutrición
- El expediente contó con las Hojas de Registro Clínico de Enfermería

#### CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

- Pacientes que se diagnosticaron o presentaban una enfermedad que predisponga a alteraciones metabólicas (hipotiroidismo, Diabetes Mellitus, etc....)

#### CRITERIOS DE ELIMINACIÓN

- Pacientes cuyo expediente se encontró incompleto en los reportes, hojas y notas señaladas en los criterios de inclusión.

El formato de captura de datos se elaboró un documento de Excel, la codificación de las variables se expone en la tabla 2, 3, 4, y 5.

Tabla 2. Variables Sociodemográficas

Variables Sociodemográficas		
Edad (1)	Escala Numérica continua expresada en años cumplidos al ingreso hospitalario	
Sexo (2)	Hombre	2.1
	Mujer	2.2
	Otros	2.99
Estado Civil (3)	Soltero	3.1
	Casado	3.2
	Unión Libre	3.3
	Viudo	3.4
	Divorciado	3.5
Ocupación (4)	Empleado	4.1
	Desempleado	4.2
	Ama de casa	4.3
	Estudiante	4.4
	Otro	4.99
	Analfabeta	5.1
Escolaridad (5)	Sabe leer y escribir	5.2
	Primaria	5.3
	Secundaria	5.4
	Bachillerato	5.5
	Licenciatura	5.6
	Postgrado	5.7
	Otros	5.99
	Nivel I	6.1
Lugar de Residencia (6)	CDMX	6.1
	Otro Estado de la República	6.2
	Extranjero	6.99

Tabla 2. Variables Sociodemográficas obtenidas de las Notas de Ingreso y Egreso del Servicio de Hospitalización

Tabla 3: Medidas Antropométricas y Clínicas

Medidas Antropométricas y Clínicas	
Talla	Escala numérica continua expresada en metros
Días de Estancia Intrahospitalaria	Escala numérica continua expresada en días
Peso al Ingreso Hospitalario	Escala numérica continua expresada en kilogramos
IMC al Ingreso Hospitalario	Escala numérica continua expresada en kg/m <sup>2</sup>
Peso de manera semanal durante la estancia hospitalaria	Escala numérica continua expresada en kilogramos
Peso al Egreso Hospitalario	Escala numérica continua expresada en kilogramos
IMC al Egreso Hospitalario	Escala numérica continua expresada en kg/m <sup>2</sup>
% Cambio sobre el IMC Basal al Egreso Hospitalario	Escala numérica continua expresada en %
Circunferencia Abdominal al Ingreso Hospitalario	Escala numérica continua expresada en cm
Circunferencia Abdominal al Egreso	Escala numérica continua expresada en cm

Hospitalario	
Tensión Arterial al Ingreso Hospitalario	Escala numérica continua expresada en mmHg
Tabla 2. Medidas Antropométricas obtenidos de registros del Departamento de Nutrición y de Hojas de Enfermería	

**Tabla 4: Medidas de Laboratorio**

<b>Medidas de Laboratorio</b>	
Glucemia en Ayuno al Ingreso Hospitalario	Escala numérica continua expresada en mg/dL
Colesterol Total al Ingreso Hospitalario	Escala numérica continua expresada en mg/dL
Triglicéridos al Ingreso Hospitalario	Escala numérica continua expresada en mg/dL
Tabla 4. Medidas de Laboratorio obtenidos de reportes de laboratorio y expediente electrónico	

**Tabla 5: Características Asociadas al Diagnóstico y Tratamiento**

<b>Características Asociadas al Diagnóstico y Tratamiento</b>		
<b>Diagnóstico (7)</b>	Esquizofrenia, Primer Episodio	7.1
	TDM con síntomas Psicóticos	7.2
	Trastorno Psicótico Breve	7.3
	Trastorno Psicótico debido a Otra Afección Médica	7.4
	Trastorno Psicótico Inducido por Sustancias	7.5
	Trastorno Delirante	7.6
<b>Antecedente Familiar Positivo de Riesgo de Enfermedad Cardiovascular (8)</b>	Si	8.1
	No	8.2
<b>Generación de Antipsicótico (9)</b>	Primera Generación	9.1
	Segunda Generación	9.2
<b>Tipo de Antipsicótico (10)</b>	Amisulprida	10.1
	Aripiprazol	10.2
	Haloperidol	10.3
	Olanzapina	10.4
	Perfenazina	10.5
	Quetiapina	10.6
	Sulpirida	10.7
<b>Tabla 5. Características Asociadas al Diagnóstico y Tratamiento</b>		

## RESULTADOS

Se revisaron 606 expedientes de pacientes egresados del servicio de Hospitalización del 01 de enero del 2017 al 31 de diciembre de 2017. De los cuales se obtuvieron 46 expedientes que cumplieron con los criterios de inclusión, lo que corresponde al 7.59% de los egresos del año 2017 de hospitalización que cumplieron con el diagnóstico de Primer Episodio Psicótico. Se excluyeron dos expedientes ya que estos presentaron algún trastorno metabólico de base, en ambos casos Hipotiroidismo, por lo que se revisaron 44 expedientes en total.

La mayor cantidad de pacientes que egresaron con diagnóstico de Primer Episodio Psicótico del servicio de Hospitalización en el 2017 fueron en los bimestres de Julio - agosto y Noviembre – Diciembre con 9 pacientes en cada bimestre, y en el bimestre septiembre - octubre egresaron el menor número de pacientes, con un total de 5 pacientes. (véase Tabla 6).

Bimestre	Pacientes Egresados con Primer Episodio Psicótico	Total de Pacientes Egresados
Enero-Febrero	8 (1.32%)	74 (12.21%)
Marzo-Abril	6 (0.99%)	106 (17.49%)
Mayo-Junio	7 (1.15%)	97 (16.00%)
Julio-Agosto	9 (1.48%)	100 (16.50%)
Septiembre-Octubre	5 (0.82%)	106 (17.49%)
Noviembre-Diciembre	9 (1.48%)	123 (20.29%)
Total	44 (7.59%)	606 (100%)

Los porcentajes son sobre el total de pacientes egresados durante el año 2017

Fuente: Registro Clínicos de Expedientes

### CARACTERÍSTICAS SOCIODEMOGRÁFICAS

La tabla 7, muestra las Características Sociodemográficas de la población estudiada, mostrando las medias y desviación estándar por sexo y el total. La edad de los pacientes varió entre los 17 a los 65 años, con una edad promedio de 28.66 años, con una desviación estándar de 12.53. De los 44 pacientes, 23 (52.27%) fueron hombres, y 21 (47.73%) mujeres. La edad media de los hombres fue de 27.57 años, mientras que de las mujeres fue de 29.86 años.

34 de los pacientes reportaron ser solteros, es decir más de tres cuartas partes de la población estudiada (77.3%), 5 pacientes (11.4%) son casados, 3 pacientes (6.8%) se encuentran en unión libre, y solo 2 pacientes se encuentran divorciados (4.5%). Todos los pacientes divorciados reportaron ser mayores a 30 años y los pacientes casados reportaron ser mayores a 48 años. El mayor porcentaje de los hombres (78.3%) fueron solteros, mientras que solo el 76.2% de las mujeres fueron solteras.

Dentro de la Escolaridad de los pacientes, 12 pacientes (27.27%) terminaron la secundaria, 16 (36.36%) concluyeron el bachillerato, y 13 pacientes (29.55%) la licenciatura. Solo se reportaron 2 pacientes mujeres que terminaron la primaria (4.54%), y una paciente que solo sabe leer y escribir (2.27%). La diferencia entre sexos más apreciable es a nivel bachillerato, donde tres cuartos de los pacientes resultaron ser hombres.

Entre las Ocupaciones de los pacientes, la mayoría (17 pacientes) reportó ser Desempleado con un 38.64%, mientras que 13 pacientes (29.55%) reportaron estar empleados, entre los empleos reportados se encuentran Mesero, Obrero, Carpintero, Comerciante, Auxiliar Administrativo, Contador, incluso un paciente Médico. 12 pacientes (27.27%) se encontraban estudiando,

desde el nivel secundaria hasta licenciatura). Solo dos pacientes reportaron ser Amas de Casa (4.55%). El porcentaje de mujeres y hombres empleados fue similar (13.64% vs 15.91%), así como en los pacientes desempleados (18.18% para las mujeres vs 20.45% para los hombres). Con respecto al lugar de residencia, 95.45% de los pacientes residen en la CDMX y Estado de México, siendo dos pacientes los que residen en Guerrero y Morelos.

Variables		Total		Hombre		Mujer		Estadístico
Edad		M=28.6 6	SD=12.5 3	M=27.5 7	SD=11.4 2	M=29.8 6	SD=13.8 1	t (23,21) = -0.602, p=0.551
Estado Civil	Casado	5	11.4%	3	13%	2	9.5%	TEF p=0.200
	Divorciado	2	4.5%	2	8.7%	0	0%	
	Soltero	34	77.3%	18	78.3%	16	76.2%	
	Unión Libre	2	6.8%	0	0%	3	14.3%	
	Total	44	100%	23	100%	21	100%	
Escolaridad	Bachillerato	16	36.4%	12	52.2%	4	19%	TEF p=0.092
	Licenciatura	13	29.5%	6	26.1%	7	33.3%	
	Primaria	2	4.5%	0	0%	2	9.5%	
	Sin Estudios	1	2.3%	0	0%	1	4.8%	
	Secundaria	12	27.3%	5	21.7%	7	33.3%	
	Total	44	100%	23	100%	21	100%	
Ocupación	Ama de Casa	2	4.5%	0	0%	2	9.5%	TEF p=0.671
	Desempleado	17	38.6%	9	39.1%	8	38.1%	
	Empleado	13	29.5%	7	30.4%	6	28.6%	
	Estudiante	12	27.3%	7	30.4%	5	23.8%	
	Total	44	100%	23	100%	21	100%	
Lugar de Residencia	CDMX	28	63.6%	16	63.6%	12	57.1%	TEF p=0.517
	Estado de México	14	31.8%	7	30.4%	7	33.3%	
	Guerrero	1	2.3%	0	0%	1	4.8%	
	Morelos	1	22.3%	0	0%	1	4.8%	
	Total	44	100%	23	100%	21	100%	

TEF: Test Exacto de Fisher

Fuente: Registros clínicos de los expedientes de los pacientes.

#### CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS, ANTROPOMÉTRICAS Y BIOQUÍMICAS

La tabla 8, muestra las características clínicas, antropométricas y bioquímicas de la población estudiada, con medias por sexo (hombre y mujer) y el total con sus respectivas desviaciones estándar. Dentro de las características clínicas, encontramos que la media de la duración de la Hospitalización fue de 27.5 días, siendo ligeramente más alta en mujeres, pero sin presentar una diferencia significativa.

Con respecto a los parámetros antropométricos al ingreso hospitalario, la talla media de los pacientes fue de 1.64 metros, con variaciones de 10cm aproximadamente. El peso al ingreso tuvo una media de 61.64kg, el cual presentó una variación más importante de hasta 12.87 kg, lo que impactó directamente en las variaciones de otras variables antropométricas como el IMC y el perímetro abdominal al ingreso de la Hospitalización. A pesar de ello no se encontraron diferencias significativas entre los participantes en ninguno de estos parámetros antropométricos.

Dentro de los parámetros bioquímicos al ingreso, se documentó en los pacientes una glucemia media de 86.61mg/dl, y una colesterolemia media de 159.65mg/dl, con prácticamente la totalidad de los pacientes en rangos óptimos, siendo los de glucemia menores de 100mg/ml y de colesterol menores a 200mg/ml. La trigliceridemia media reportada fue de 130.63mg/dl, siendo este valor menor de 150mg/dl, sin embargo, la variación fue amplia (SD=57.01), siendo este el único parámetro bioquímico del cual algunos pacientes mostraron sobrepasar el límite recomendado. De igual manera que con los parámetros antropométricos, no se encontraron diferencias significativas entre los parámetros bioquímicos, ni tampoco se encontraron diferencias por sexo.

Dentro de los parámetros antropométricos al egreso, se encontró un aumento en general de todos los parámetros, con un aumento en la media del peso de 1.33kg, un aumento en la media del IMC de 0.59kg/m<sup>2</sup>, y un aumento en la media del perímetro abdominal de 1.60cm. Se muestra que el aumento fue mayor en las mujeres para el Peso y el IMC.

Los parámetros antropométricos de cambio al ingreso y egreso fueron la Diferencial % del IMC con una media de 2.93% y la diferencial del perímetro abdominal con una media de 1.60 cm. En general se aprecia un aumento en estos parámetros, pero las variaciones de estos resultados resultaron ser más amplias que el propio aumento medio, esto debido a que varios pacientes mostraron disminución en la diferencial % del IMC y del perímetro abdominal. Con respecto a las variaciones por sexo, se observó que las mujeres obtuvieron una diferencia porcentual del IMC mayor que los hombres, aunque esta diferencia no fue estadísticamente significativa, mientras que los hombres presentaron una mayor diferencial del perímetro abdominal, que tampoco resultó ser significativamente estadística.

Característica Clínica	Total Media (Desviación Estándar)	Hombre Media (Desviación Estándar)	Mujer Media (Desviación Estándar)	Estadístico
Días de Estancia Intrahospitalaria	27.50 (9.33)	25.96 (5.47)	29.29 (12.189)	t(23,21)=-1.15, p=0.256, diferencia=-3.23, IC 95% -8.89 a 2.42)
Talla	1.64 (0.10)	1.71 (0.07)	1.56 (0.06)	t(23,21)=7.75, p<0.001, diferencia=0.15, IC 95% 0.11 a 0.19)
Peso al Ingreso	61.64 (12.87)	67.29 (12.06)	55.4 (10.91)	t(23,21)=3.40, p=0.001, diferencia=11.84, IC 95% 4.82 a 18.86)
Peso al Egreso	62.98 (11.66)	68.45 (10.02)	56.98 (10.46)	t(23,21)=3.71, p=0.001, diferencia=11.47, IC 95% 5.23 a 17.70)
IMC al Ingreso	22.92 (4.19)	22.97 (3.93)	22.86 (4.54)	t(23,21)=0.90, p=0.929, diferencia=0.11, IC 95% -2.47 a 2.70)
IMC al Egreso	23.51 (3.93)	23.53 (3.55)	23.49 (4.40)	t(23,21)=0.40, p=0.968, diferencia=0.48, IC 95% -2.37 a 2.46)
Diferencial % del IMC	2.93 (3.94)	2.86 (4.73)	3.01 (2.96)	t(23,21)=-0.12, p=0.906, diferencia=-0.14, IC 95% -2.57 a 2.29)
Perímetro Abdominal al Ingreso	82.28 (11.84)	84.10 (11.80)	80.29 (11.85)	t(23,21)=1.07, p=0.291, diferencia=3.81, IC 95% -3.39 a 11.07)

Perímetro Abdominal al Egreso	83.88 (10.18)	86.49 (8.87)	81.02 (10.95)	t(23,21)=1.83, p=0.075, diferencia=5.47, IC 95% -0.57 a 11.51)
Diferencial del Perímetro abdominal	1.60 (4.15)	2.39 (3.81)	0.73 (4.42)	t(23,21)=1.34, p=0.188, diferencia=1.66, IC 95% -0.84 a 4.16)
Tensión Arterial Media	83.62 (9.64)	84.84 (10.15)	82.28 (9.09)	t(23,21)=0.88, p=0.386, diferencia=2.55, IC 95% -3.33 a 8.44)
Glucemia Ingreso	86.61 (9.33)	88.52 (9.57)	84.51 (8.81)	t(23,21)=1.44, p=0.157, diferencia=4.01, IC 95% -1.60 a 9.62)
Colesterolemia Ingreso	159.65 (34.50)	161.19 (41.29)	157.96 (26.03)	t(23,21)=0.306, p=0.761, diferencia=3.23, IC 95% -18.01 a 24.46)
Trigliceridemia Ingreso	130.62 (57,01)	136.87 (69.87)	123.78 (39.01)	t(23,21)=0.757, p=0.453, diferencia=13.09, IC 95% -21.80 a 47.99)

Fuente: Registros clínicos de los expedientes de los pacientes.

#### CARACTERÍSTICAS ASOCIADAS AL DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO

La tabla 9 muestra las características asociadas al diagnóstico y al tratamiento, mostrando la frecuencia y su porcentual, tanto en totales como por sexo. El diagnóstico más común en los pacientes con Primer Episodio Psicótico tras su egreso del Servicio de Hospitalización del INPRFM en el 2017 fue el de Primer Episodio de Esquizofrenia (29.5%), seguido del Trastorno Psicótico Inducido por Sustancias con un 25%. Es de interés que la Marihuana (Cannabis) fue en el 100% de los pacientes, la sustancia de sospecha que precedió a los síntomas psicóticos, otras sustancias potencialmente sospechosas fueron los inhalantes.

El diagnóstico más frecuente en los hombres fue el de Trastorno Psicótico Inducido por sustancias, mientras que en las mujeres fue el Primer Episodio de Esquizofrenia. La mayoría de los pacientes presentó Antecedente familiar positivo para riesgo de una Enfermedad Cardiovascular (56.8%).

Los Antipsicóticos más utilizados fueron los de segunda generación, hasta en un 70.5% de los pacientes, y el antipsicótico más prescrito fue risperidona hasta en un 47.7% de los pacientes. Por sexo se observaron diferencias más notables en la prescripción de risperidona, los hombres fueron prescritos con este antipsicótico en un 65.2%, mientras que en las mujeres solo en un 28.6%.

Variable		Total		Hombres		Mujeres		Estadístico
Diagnóstico	Esquizofrenia, Primer Episodio	13	29.5%	7	30.4%	6	28.6%	TEF p=0.184
	TDM con síntomas Psicóticos	8	18.2%	3	13%	5	23.8%	
	Trastorno Psicótico Breve	4	9.1%	2	8.7%	2	9.5%	

	Trastorno Psicótico debido a Otra Afección Médica	2	4.5%	0	0%	2	9.5%	
	Trastorno Psicótico Inducido por Sustancias	11	25%	9	39.1%	2	9.5%	
	Trastorno Delirante	6	13.6%	2	8.7%	4	19%	
	Total	44	100%	23	100%	21	100%	
Antecedente Familiar Positivo de Riesgo de Enfermedad Cardiovascular	Si	25	56.8%	14	60.9%	11	52.4%	TEF p=0.761
	No	19	43.2%	9	39.1%	10	47.6%	
	Total	44	100%	23	100%	21	100%	
Generación de Antipsicótico	Primera Generación	13	29.5%	6	26.1%	7	33.3%	TEF p=0.744
	Segunda Generación	31	70.5%	17	73.9%	14	66.7%	
	Total	44	100%	23	100%	21	100%	
Tipo de Antipsicótico	Amisulprida	7	15.9%	3	13%	4	19%	TEF p=0.053
	Aripiprazol	3	6.8%	0	0%	3	14.3%	
	Haloperidol	3	6.8%	1	4.3%	2	9.5%	
	Olanzapina	5	11.4%	2	8.7%	3	14.3%	
	Perfenazina	1	2.3%	0	0%	1	4.8%	
	Quetiapina	2	4.5%	0	0%	2	9.5%	
	Risperidona	21	47.7%	15	65.2%	6	28.6%	
	Sulpirida	2	4.5%	2	8.7%	0	0%	
Total	44	100%	23	100%	21	100%		

TEF: Test Exacto de Fisher

Fuente: Registros clínicos de los expedientes de los pacientes.

#### RELACIÓN ENTRE LOS PARAMETROS ANTROPOMÉTRICOS, BIOQUÍMICOS, DE DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO

Tabla 10. Relación de la Diferencial Porcentual del IMC, y de la Diferencial del perímetro abdominal con variables antropométricas y bioquímicas al Ingreso								
		Peso al Ingreso	IMC al ingreso	Perímetro abdominal al ingreso	TA media	Glucemia al ingreso	Colesterolemia al ingreso	Trigliceridemia al ingreso
Diferencial % del IMC	Correlación de Pearson	-0.549	-0.509	-0.544	-0.19	-0.106	0.151	-0.138
	Sig. (bilateral)	0	0	0	0.901	0.495	0.327	0.373
	N	44	44	44	44	44	44	44
Diferencial del perímetro abdominal	Correlación de Pearson	-0.379	-0.44	-0.548	0.03	-0.064	0.78	-0.135
	Sig. (bilateral)	0.110	0.003	0	0.846	0.679	0.615	0.381
	N	44	44	44	44	44	44	44

Fuente: Registros clínicos de los expedientes de los pacientes.

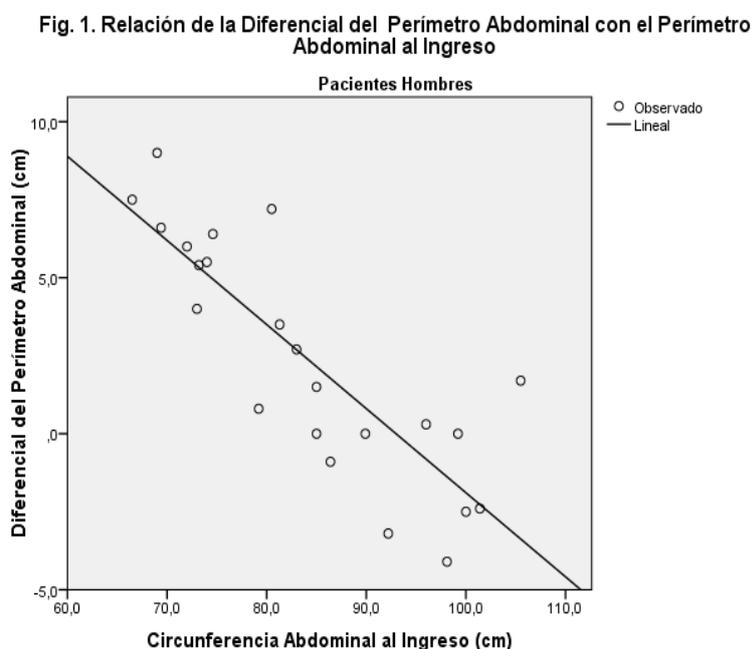
La tabla 10, muestra la relación de los parámetros de cambio (Diferencial % del IMC y del perímetro abdominal) con otros parámetros antropométricos al ingreso (peso, IMC, perímetro abdominal y TA media), y parámetros bioquímicos al ingreso (glucemia, colesterolemia y trigliceridemia). No se encontraron relaciones entre estas variables. Tampoco se encontró relación entre los parámetros de cambio con los días de estancia intrahospitalaria, o con las dosis equivalentes de olanzapina de cada antipsicótico.

Tabla 11. Relación de la Diferencial Porcentual del IMC, Diferencial del Perímetro Abdominal con Variables Antropométricas al Ingreso en distintos Subgrupos de Pacientes									
Variables		Correlación Pearson	Regresión Lineal		ANOVA		Coeficientes		
							no estandarizados	estandarizados	
			R <sup>2</sup>	R <sup>2</sup> ajust.	F	Sig.	B	Beta	t
Subgrupo de pacientes Hombres (n=23)									
Diferencial % del IMC	Peso al Ingreso	r(23)=-0.669, p<0.001	0.448	0.421	17.012	0	-0.262	-0.669	-4.125
	Perímetro abdominal al ingreso	r(23)=-0.627, p=0.001	0.393	0.365	13.624	0.001	-0.251	-0.627	-3.691
Diferencial del perímetro abdominal	Peso al Ingreso	r(23)=-0.827, p<0.001	0.683	0.668	45.343	0	-0.261	-0.827	-6.734
	IMC al ingreso	r(23)=-0.716, p<0.001	0.513	0.49	22.125	0	-0.692	-0.716	-1.704
	Perímetro abdominal al ingreso	r(23)=-0.835, p<0.001	0.698	0.683	48.484	0	-0.27	-0.835	-6.963
Subgrupo de pacientes bajo Tratamiento con Antipsicótico de Segunda Generación (n=31)									
Diferencial del perímetro abdominal	Peso al Ingreso	r(31)=-0.644, p<0.001	0.415	0.395	20.573	0	-0.201	-0.644	-4.536
	IMC al ingreso	r(31)=-0.604, p<0.001	0.365	0.343	16.635	0	-0.63	-0.64	-4.079
Subgrupo de pacientes con Antecedente Familiar Positivo de Riesgo Cardiovascular (n=25)									
Diferencial % del IMC	Peso al Ingreso	r(25)=-0.763, p<0.001	0.582	0.564	32.034	0	-0.235	-0.763	-5.66
	Perímetro abdominal al ingreso	r(25)=-0.639, p=0.001	0.409	0.383	15.905	0.001	-0.222	-0.639	-3.988
Subgrupo de pacientes con Diagnóstico de Trastorno Psicótico Inducido por Sustancias (n=11)									
Diferencial % del IMC	Peso al Ingreso	r(11)=-0.787, p=0.004	0.62	0.578	14.681	0.004	-0.234	-0.787	-3.832
	IMC al ingreso	r(11)=-0.747, p=0.008	0.558	0.509	11.366	0.008	-0.831	-0.747	-3.371
	Perímetro abdominal al ingreso	r(11)=-0.846, p=0.001	0.716	0.684	22.667	0.001	-0.24	-0.846	-4.761
Diferencial del perímetro abdominal	Peso al Ingreso	r(11)=-0.923, p<0.001	0.852	0.835	51.694	0	-0.31	-0.923	-7.19
	IMC al ingreso	r(11)=-0.846, p=0.001	0.716	0.684	22.679	0.001	-1.064	-0.846	-4.762
	Perímetro abdominal al ingreso	r(11)=-0.951, p<0.001	0.905	0.895	85.987	0	-0.305	-0.951	-9.273
Subgrupo de pacientes Hombres bajo Tratamiento con Risperidona (n=15)									
Diferencial % del IMC	Peso al Ingreso	r(15)=-0.773, p=0.001	0.598	0.567	19.356	0.001	-0.304	-0.773	-4.4
	IMC al ingreso	r(15)=-0.669, p=0.006	0.448	0.405	10.546	0.006	-0.763	-0.669	-3.248
	Perímetro abdominal al ingreso	r(15)=-0.643, p=0.1	0.413	0.368	9.155	0.01	-0.271	-0.643	-3.026
Diferencial del perímetro abdominal	Peso al Ingreso	r(15)=-0.752, p=0.001	0.566	0.532	16.94	0.001	-0.234	-0.752	-4.116
	IMC al ingreso	r(15)=-0.683, p=0.005	0.467	0.426	11.378	0.005	-0.615	-0.683	-3.373
	Perímetro abdominal al ingreso	r(15)=-0.766, p=0.001	0.587	0.556	18.508	0.001	-0.255	-0.766	-4.302

Fuente: Registros clínicos de los expedientes de los pacientes.

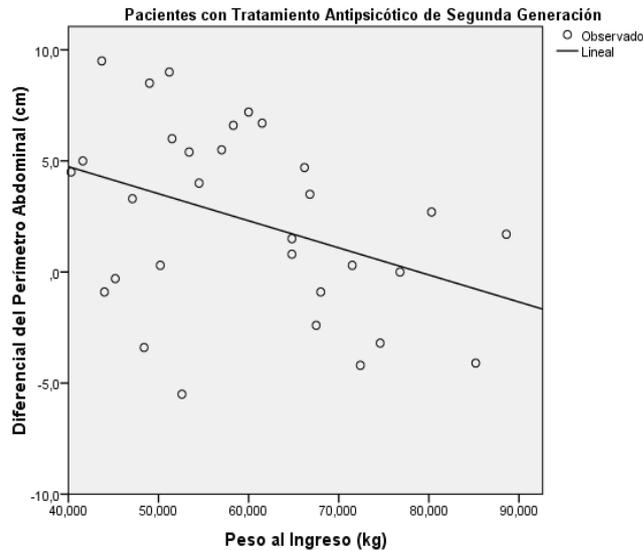
Al no encontrar ninguna relación entre estas variables, se realizó el análisis estadístico por subgrupos de pacientes, por sexo, diagnóstico, tipo de antipsicótico, generación del antipsicótico, antecedente familiar de riesgo cardiovascular, diagnóstico, además de un análisis en el subgrupo de hombres tratados con risperidona; la tabla 11 muestra todas las relaciones estadísticamente significativas encontradas en estos subgrupos. Es importante notar que todas las relaciones fueron negativas, lo que significa que los cambios en los parámetros de cambio (diferencial % del IMC y del perímetro abdominal) son inversamente proporcionales a la magnitud de los parámetros del ingreso.

Tras realizar el análisis de las variables en subgrupos por sexo, se encontró que los pacientes Hombres presentaron varias relaciones, siendo la más importante entre la diferencial del perímetro abdominal y el perímetro abdominal al ingreso,  $r(23)=-0.835$ ,  $p<0.001$ . La figura 1 muestra esta última relación, la correlación resulta negativa, es decir, a mayor perímetro abdominal al ingreso mayor será la disminución el perímetro abdominal al egreso de la hospitalización.



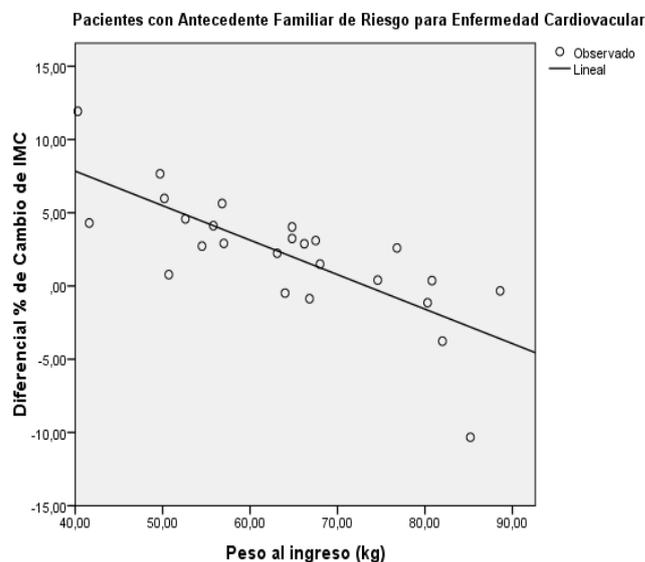
El mismo efecto se logra, tras realizar el análisis en el subgrupo de pacientes que fueron prescritos con Antipsicóticos de segunda generación, con la relación más significativa entre la diferencial del perímetro abdominal con el perímetro abdominal al ingreso. La Figura 2 muestra la regresión de esta relación (valor de  $R^2$  ajustada de 0.395, pendiente  $\beta=-0.644$ ,  $t(31)= -4.536$ ,  $p<0.001$ ), que al ser negativa tiene una interpretación similar a la anterior, aquellos pacientes que tomaron antipsicóticos de segunda generación con un perímetro abdominal mayor al ingreso, presentaron mayor disminución en la diferencial del perímetro abdominal, es decir que disminuyeron más el perímetro abdominal al egreso.

Fig. 2. Relación del Diferencial de Perímetro Abdominal con el Peso al Ingreso



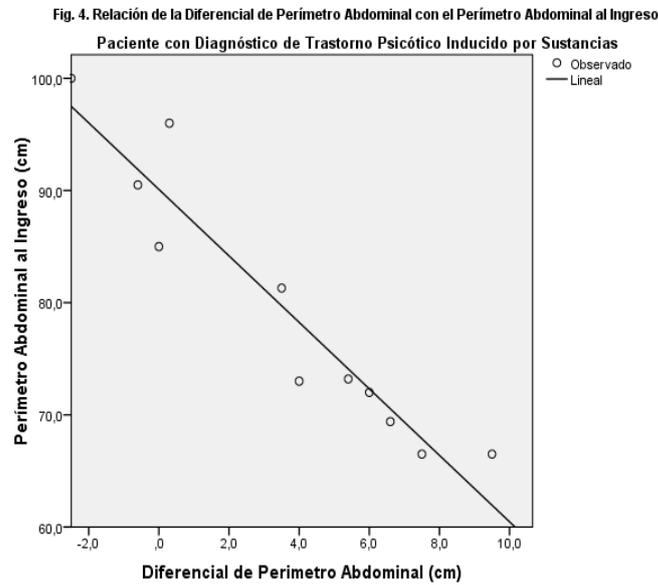
En el subgrupo de pacientes con Antecedente Positivo de Familiares con Riesgo de Enfermedad Cardiovascular, la relación más significativa fue entre la diferencial porcentual de cambio de IMC, con el peso al ingreso. La figura 3 muestra esta relación (valor de  $R^2$  ajustada de 0.564, pendiente  $\beta=-0.763$ ,  $t(25)= -5.66$ ,  $p<0.001$ ), la cual resulta ser también negativa, por lo que podemos concluir que los pacientes con antecedentes familiares positivos de riesgo para ECV, presentan mayor disminución en la diferencia porcentual de cambio de IMC, es decir bajan más de peso al egreso, conforme el peso al ingreso de la hospitalización sea mayor.

Fig. 3. Diferencial Porcentual de Cambio de IMC con Peso al Ingreso

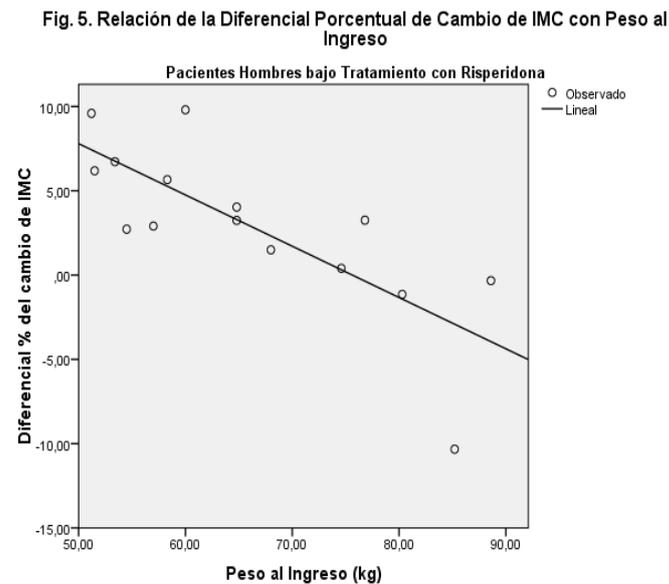


Dentro del subgrupo de Pacientes diagnosticados con Trastorno Psicótico Inducido por Sustancias, este fue el que presentó mejor significativa estadística encontrada, entre el perímetro abdominal al ingreso y la diferencial del perímetro abdominal, siendo también una correlación negativa entre estas. La figura 4 muestra esta relación (valor de  $R^2$  ajustada de 0.895, pendiente  $\beta=-0.951$ ,  $t(11)= -9.273$ ,  $p<0.001$ ), donde se observa que, a mayor perímetro

abdominal al ingreso, se presenta mayor disminución en la diferencial del perímetro abdominal, es decir el perímetro abdominal se reduce. Este efecto también se encontró en el subgrupo de hombres, y en el de aquellos tratados con antipsicóticos de segunda generación.



Por último, en el subgrupo de hombres en tratamiento con risperidona, se encontró relación entre el peso al ingreso, con la diferencia porcentual del IMC, similar al grupo de pacientes con antecedente familiar positivo de riesgo cardiovascular. La figura 5 muestra esta relación, la cual también es negativa (un valor de  $R^2$  ajustada de 0.567, pendiente  $\beta=-0.773$ ,  $t(15)= -4.4$ ,  $p=0.001$ ), observando que, a mayor peso al ingreso, mayor disminución del porcentual del IMC al egreso



## DISCUSIÓN

El porcentaje de los pacientes con Primer Episodio Psicótico tras una hospitalización fue de 7.5%, sin embargo, este porcentaje no es representativo, ya que un número desconocido de pacientes fue referido a otras unidades, entre otros motivos como la falta de cuidadores, o la negativa al tratamiento intrahospitalario.

El promedio de edad fue de 28.66 años, (SD=12.53), esto concuerda con datos de estudios similares como el de Pérez-Iglesias y colaboradores (2013),<sup>34</sup> donde reportaron una media de edad de 27.3 (SD=7.8). De este mismo estudio el 61% de los participantes fueron hombres, sin embargo, en nuestra muestra solo el 52.27% fueron hombres, esto probablemente a la limitación en las camas de hospitalización para hombres, siendo solo el 20% del total de las camas del servicio de hospitalización, lo que limita el ingreso a este tipo de pacientes.

Uno de los puntos más importantes de diferencias con respecto otros estudios, son las características antropométricas al ingreso, los estudios españoles de Pérez-Iglesias(2013)<sup>34</sup>, en el de Bioque(2018)<sup>18</sup> y García-Rizo(2017)<sup>20</sup>, reportaron medias de IMC de 23.2kg/m<sup>2</sup> (SD=3,2), 26.1 kg/m<sup>2</sup> (SD 4.8) y 22.4 kg/m<sup>2</sup> (SD=3.9) respectivamente, y pesos iniciales promedio de 67.2 kg (SD=12.7), y 76.6kg (SD=15.9), en comparación con la muestra utilizada en este estudio, donde se registró una media de peso de 61.64kg (SD=12.87), y un IMC al ingreso de 22.92 kg/m<sup>2</sup> (SD 4.19), los cuales son menores a los de los estudios de estos grupos Españoles y representan a las variaciones antropométricas en distintas poblaciones humanas. Clásicamente se ha considerado que la población Latina, en particular la población mexicana es más vulnerable a los factores de riesgo cardiovascular como diabetes. Un estudio por MacDougal(2018)<sup>6</sup>, en Población México-Americana de Texas, encontró que esta población tiene mayor prevalencia de diabetes, y que esta se asocia a mayor mortalidad y peores resultados funcionales, aunque no con recurrencia de eventos cerebrovasculares.

Existe aún un debate sobre la causalidad de las alteraciones antropométricas y metabólicas en los pacientes con esquizofrenia. Es bien conocido el efecto de algunos antipsicóticos, sobre estas, pero también es conocida que existe evidencia genética de la susceptibilidad genética del primer episodio psicótico, y control glicémico anormal.

Los estudios de Síndrome metabólico en pacientes con primer episodio psicótico, vírgenes a tratamiento, son contradictorios, mientras que algunos reflejan una tasa similar a la población general, otras muestran una prevalencia incrementada. Existen sin embargo pocos estudios, que asocian la presencia de algún predictor antropométrico o bioquímico, con los aumentos de peso en los pacientes con Primer Episodio Psicótico, mientras que otros estudios de grandes muestras, utilizan poblaciones ambulatorias, donde hay poco control sobre la ingesta, el conteo calórico, la actividad física, las diferencias gastronómicas, culturales y del nivel socioeconómico. Sin embargo, en un estudio de Cortés y colaboradores<sup>47</sup>, en España en 2013, con 25 pacientes con primer episodio psicótico, se vigilaron en los primeros 3 a 6 meses del inicio del tratamiento encontrando una relación inversa entre el IMC corporal basal y el aumento de peso ( $R^2$  de 0.530, pendiente  $\beta=-0.73$ ,  $t(25)=-3.68$ ,  $p=0.003$ ). Estos resultados son similares a los obtenidos en este estudio, donde se encontró que los pacientes Hombres, mostraron la misma relación inversa, pero entre el peso al Ingreso y la diferencia porcentual del IMC ( $R^2$  de 0.421, pendiente  $\beta=-0.7669$ ,  $t(23)= -4.125$ ,  $p<0.001$ ). Es decir que, a mayor peso al ingreso, los pacientes muestran menor aumento de peso, e incluso disminución de este al inicio del tratamiento con antipsicóticos. Estos resultados pueden explicarse, ya que se está investigando que los

antipsicóticos tienen además un efecto inmunomodulador y antiinflamatorio, lo que promovería también la pérdida de peso, o bien el no aumento.

Dentro de nuestros resultados, se observó una asociación inversa entre los parámetros de cambio al ingreso y egreso (diferencial del porcentual del IMC, y del perímetro abdominal) con los parámetros al ingreso (el peso al ingreso, el perímetro abdominal al ingreso), esto en subgrupos específicos (hombres, los pacientes con tratamiento con antipsicótico de segunda generación, el diagnóstico de trastorno por consumo de sustancias y antecedente familiar positivo de riesgo de ECV). Se realizó una correlación específica de hombres tratados con risperidona, por que la mayor parte de los pacientes fueron hombres, la mayoría de los hombres recibió tratamiento con risperidona, encontrándose una relación entre el peso al ingreso, con el diferencial porcentual del IMC ( $R^2$  ajustada de 0.567, pendiente  $\beta=-0.773$ ,  $t(15)=-4.4$ ,  $p=0.001$ ). Como se explicó previamente esto refleja que a mayor magnitud del parámetro antropométrico al ingreso (IMC o perímetro abdominal), el parámetro de cambio tuvo mayor disminución (diferencial % del IMC y del perímetro abdominal), los resultados en general son congruentes entre sí, ya que los aumentos en el perímetro abdominal se traducen en aumentos de peso e IMC.

Con respecto al uso de los antipsicóticos, no se encontraron diferencias significativas entre cada antipsicótico, e incluso el grupo de pacientes tratados con antipsicóticos de segunda generación, al relacionar el peso al ingreso con la diferencial del perímetro abdominal, se obtuvo un valor que apenas y demostraba impacto clínico, aunque este fuera significativo ( $R^2$  ajustada de 0.395, pendiente  $\beta=-0.644$ ,  $t(31)=-4.536$ ,  $p<0.001$ ). Esto contrasta con otros estudios como el de Zipursky<sup>46</sup> en 2005, en Reino Unido, donde evaluaron los predictores de aumento de peso en pacientes con primer episodio psicótico tratados con olanzapina y haloperidol, encontrando que tras dos años de tratamiento el incremento de peso medio por olanzapina de 15.4kg, (SD=10.0), fue superior que, con haloperidol, 7.5 kg (SD=9.2).

Es importante recalcar que el aumento del peso es uno de los factores más importantes en la no adherencia terapéutica. Debido a esto, han existido varias iniciativas, para el control del peso, como el STEPWISE RCT (2018)<sup>26</sup>, pero la intervención no fue efectiva, ni clínicamente, ni costo-efectiva. Por lo que se deberán buscar otras estrategias que impacten en el control de peso en estos pacientes, como estrategias combinadas, nutricionales, de actividad física y farmacológicas, sin embargo, para establecer estas se necesita saber que pacientes presentarán mayores alteraciones antropométricas y metabólicas.

Es de interés notar, que los pacientes que mostraron una relación significativa entre el perímetro abdominal al ingreso y la diferencial del perímetro abdominal, fueron aquellos con el diagnóstico de Trastorno Psicótico inducido por Sustancias, (valor de  $R^2$  ajustada de 0.895, pendiente  $\beta=-0.951$ ,  $t(11)=-9.273$ ,  $p<0.001$ ), recordando que los pacientes con esquizofrenia y trastorno por uso de sustancias tienen menor adherencia al tratamiento y un curso de peor pronóstico, que aquellos sin esa comorbilidad, incluyendo tasas más altas de hospitalización, violencia, victimización, vagabundeo, enfermedad infecciones y mortalidad prematura. Los reportes de trastornos por consumo de sustancias en pacientes con primer episodio psicótico varían de un 24 a un 74%, en países como Estados Unidos, Canadá, Australia y Europa occidental, siendo similar en nuestra muestra el 25% los pacientes diagnosticados con un Trastorno Psicótico Inducido por sustancias siendo prácticamente todos asociados al consumo de Cannabis.<sup>20</sup>

## CONCLUSIONES

El estudio y entendimiento de la fisiopatología de los trastornos psicóticos y de la farmacodinamia del tratamiento antipsicótico, ayudara a establecer los mecanismos por los cuales se producen los cambios antropométricos y bioquímicos a largo plazo, por lo que el estudio y seguimiento de los pacientes con primer episodio psicótico, en específico de los predictores de estos cambios es fundamental, tanto para la toma de decisiones, como para la aplicación de intervenciones específicas preventivas del riesgo cardiovascular.

Los resultados de este estudio son comparables a estudios previos, donde se muestra que los pacientes con menor IMC previo al uso de tratamiento Antipsicótico, muestran mayores aumentos de peso con el uso de estos, mientras que en nuestro estudio encontramos que aquellos pacientes Hombres con mayores IMC mostraron tendencia a disminuir de peso con el uso de tratamiento antipsicótico, en comparación con aquellos con IMC más bajo previo al uso de este tratamiento. De igual manera encontramos asociación en pacientes hombres, a mayor perímetro abdominal al ingreso, mayor disminución del IMC y del perímetro abdominal tras el egreso.

No se encontró asociación con ningún tipo de parámetro. Tampoco se encontró, que, en las mujeres, que ningún parámetro antropométrico se asoció a cambios de peso, IMC o perímetro abdominal.

Para poder ampliar la muestra, podrían buscarse datos de pacientes en otros años. Con respecto al seguimiento de los pacientes, al ya no encontrarse hospitalizados se perdería el control sobre la ingesta y la actividad física, sin embargo seria información valiosa el que se conociera el estado antropométrico y bioquímico de estos pacientes, así como la prevalencia de síndrome metabólico a largo plazo, por lo que podría ser objeto de estudio en un futuro, y reevaluar si existe algún predictor antropométrico o bioquímico presente desde la primera hospitalización por primer episodio psicótico.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Han, T. S., & Lean, M. E. (2016). A clinical perspective of obesity, metabolic syndrome and cardiovascular disease. *JRSM cardiovascular disease*, 5, 2048004016633371.
2. Papadaxis Maxine A, Stephen J. McPhee. (2015). *Diagnóstico clínico y Tratamiento 2015*. Mc Graw Hill-Lange, 54 (25), 1027-1183.
3. Meigs J. (2006) Metabolic syndrome and risk for type 2 diabetes. *Expert Rev Endocrin Metab* 1:57.
4. Alberti KG, Eckel RH, Grundy SM, et al. (2009). Harmonizing the metabolic syndrome: a joint interim statement of the International Diabetes Federation Task Force on Epidemiology and Prevention; National Heart, Lung, and Blood Institute; American Heart Association; World Heart Federation; International Atherosclerosis Society; and International Association for the Study of Obesity and Circulation; 120:1640.
5. Suetani, R.J., Siskind, D., Reichhold, H. et al. (2017) Genetic variants impacting metabolic outcomes among people on clozapine: a systematic review and meta-analysis. *Psychopharmacology*. Volume 234(20),2989–3008
6. MacDougal, E. L., Herman, W. H., Wing, J. J., Morgenstern, L. B., & Lisabeth, L. D. (2018). Diabetes and ischaemic stroke outcome. *Diabetic Medicine*, 35(9), 1249–1257.
7. Massimo F. Piepoli et. al. (2016) European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. *European Heart Journal* (2016) 37, 2315–2381
8. Mahmood, S. S., Levy, D., Vasan, R. S., & Wang, T. J. (2014). The Framingham Heart Study and the epidemiology of cardiovascular disease: a historical perspective. *Lancet* (London, England), 383(9921), 999–1008.
9. Gavin P Reynolds, Olga O McGowan. (2017). Mechanisms underlying metabolic disturbances associated with psychosis and antipsychotic drug treatment. *Journal of Psychopharmacology*. Vol 31(11),1430 – 1436.
10. Strassnig, M., Kotov, R., Cornaccio, D., Fochtmann, L., Harvey, P. D., & Bromet, E. J. (2017). Twenty-year progression of body mass index in a county-wide cohort of people with schizophrenia and bipolar disorder identified at their first episode of psychosis. *Bipolar disorders*, 19(5), 336–343.
11. Mitchell AJ, Vancampfort D, De Herdt A, Yu W, De Hert M. (2013). Is the prevalence of metabolic syndrome and metabolic abnormalities increased in early schizophrenia? A comparative meta-analysis of first episode, untreated and treated patients. *Schizophr Bull*. 39(2):295–305.
12. De Hert, M., Van Winkel, R., Van Eyck, D., Hanssens, L., Wampers, M., Scheen, A., Peuskens, J. (2006). Prevalence of the metabolic syndrome in patients with schizophrenia treated with antipsychotic medication. *Schizophr. Res.* 83, 87–93.
13. Cordes, Joachim et al. (2017) Prevalence of metabolic syndrome in female and male patients at risk of psychosis. *Schizophrenia Research*, Volume 181, 38 – 42.
14. Perry, B. I., McIntosh, G., Weich, S., Singh, S., & Rees, K. (2016). The association between first-episode psychosis and abnormal glycaemic control: systematic review and meta-analysis. *The Lancet Psychiatry*, 3(11), 1049–1058. doi:10.1016/s2215-0366(16)30262-0
15. Padmanabhan JL, Nanda P, Tandon N, et al. (2016) Polygenic risk for type 2 diabetes mellitus among individuals with psychosis and their relatives. *J Psychiatr Res* 77: 52 – 58.

16. Dayabandara, M., Hanwella, R., Ratnatunga, S., Seneviratne, S., Suraweera, C., & de Silva, V. A. (2017). Antipsychotic-associated weight gain: management strategies and impact on treatment adherence. *Neuropsychiatric Disease and Treatment*. 13, 2231–2241.
17. Rybakowski, J. K., Vansteelandt, K., Remlinger-Molenda, A., Fleischhacker, W. W., Kahn, R. S., & Peuskens, J. (2014). Extrapyramidal symptoms during treatment of first schizophrenia episode: Results from EUFEST. *European Neuropsychopharmacology*, 24(9), 1500–1505.
18. Hansen T, Ingason A, Djurovic S, et al. (2011) At-risk variant in TCF7L2 for type II diabetes increases risk of schizophrenia. *Biol Psychiatry* 70: 59–63.
19. Stroup, T. S., McEvoy, J. P., Ring, K. D., Hamer, R. H., LaVange, L. M., Swartz, M. S., Lieberman, J. A. (2011). Comparison of Antipsychotics for Metabolic Problems (CAMP): A randomized trial examining the effectiveness of switching from olanzapine, quetiapine, or risperidone to aripiprazole to reduce metabolic risk. *The American Journal of Psychiatry*. 168(9), 947–956.
20. Brunette, M. F., Mueser, K. T., Babbin, S., Meyer-Kalos, P., Rosenheck, R., Correll, C. U., Kane, J. M. (2018). Demographic and clinical correlates of substance use disorders in first episode psychosis. *Schizophrenia Research*, 194, 4–12.
21. Stern, Therodore A., et. al. (2016). *Massachusetts General Hospital. Psychopharmacology and Therapeutics*. Elsevier. Primera Edición. 7;72-85
22. Lieberman JA, Stroup TS, Mc Evoy JP, et. al. (2005). Effectiveness of antipsychotic drugs in patients with chronic schizophrenia. *N Engl J Med* (12) 1209-1233.
23. Leucht S, Cipriani A, Spinelli L, et. al. (2013). Comparative efficacy and tolerability of 15 antipsychotic drugs in schizophrenia: a multiple-treatments meta-analysis. *Lancet* (328) 951-962.
24. Ozzoude, M., Nakajima, S., Plitman, E., Chung, J. K., Kim, J., Iwata, Y., Gerretsen, P. (2018). The effects of illness severity, cognition, and estimated antipsychotic dopamine receptor occupancy on insight into the illness in schizophrenia: An analysis of clinical antipsychotics trials of intervention effectiveness (CATIE) data. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*.
25. Bioque, M., García-Portilla, M.P., García-Rizo, C., Cabrera, B., Lobo, A., González-Pinto, A., Bernardo, M. (2018). Evolution of metabolic risk factors over a two-year period in a cohort of first episodes of psychosis. *Schizophrenia Research*, 193, 188–196.
26. Holt RIG, Hind D, Gossage-Worrall R, Bradburn M, Saxon D, McCrone P, et al. (2018) Structured lifestyle education to support weight loss for people with schizophrenia, schizoaffective disorder and first episode psychosis: the STEPWISE RCT. *Health Technol Assess* 22;(65).
27. Garcia-Rizo, C., Fernandez-Egea, E., Oliveira, C., Meseguer, A., Cabrera, B., Mezquida, G., Kirkpatrick, B. (2017). Metabolic syndrome or glucose challenge in first episode of psychosis? *European Psychiatry*, 41, 42–46.
28. Kahn RS, Fleischhacker WW, Boter H, Davidson M, Vergouwe Y, Keet IP, Gheorghe MD, Rybakowski JK, Galderisi S, Libiger J, Hummer M, Dollfus S, Lopez-Ibor JJ, Hranov LG, Gaebel W, Peuskens J, Lindefors N, Riecher-Rössler A, Grobbee DE, group Es.(2008). Effectiveness of antipsychotic drugs in first episode schizophrenia and schizophreniform disorder: an open randomised clinical trial. *Lancet*. 371(9618):1085-1097.
29. Kraal, A. Z., Ward, K. M., & Ellingrod, V. L. (2017). Sex Differences in Antipsychotic Related Metabolic Functioning in Schizophrenia Spectrum Disorders. *Psychopharmacology Bulletin*. 47(2), 8–21.

30. Keinänen, Jaakko et al. (2015). Early insulin resistance predicts weight gain and waist circumference increase in first-episode psychosis – A one year follow-up study. *Schizophrenia Research*. Volume 169(1), 458 – 463.
31. Seow LS, Chong SA, Wang P, Shafie S, Ong HL, Subramaniam M. (2017). Metabolic syndrome and cardiovascular risk among institutionalized patients with schizophrenia receiving long term tertiary care. *Compr Psychiatry*; 74:196-203.
32. Yun-Jung Choi, et.al. (2015). Efficacy of Adjunctive Treatments Added to Olanzapine or Clozapine for Weight Control in Patients with Schizophrenia: A Systematic Review and Meta-Analysis, *The Scientific World Journal*, vol. 2015,10.
33. Smith GC, Vickers MH, Shepherd PR.(2011) Olanzapine effects on body composition, food preference, glucose metabolism and insulin sensitivity in the rat. *Arch Physiol Biochem*. 117(4):241–49.
34. Zimbron, Jorge et al. (2016). A systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials of treatments for clozapine-induced obesity and metabolic syndrome. *European Neuropsychopharmacology*, Volume 26 , Issue 9 , 1353 – 1365.
35. Farlow MR, Shamliyan TA.(2017) Benefits and harms of atypical antipsychotics for agitation in adults with dementia. *Eur Neuropsychopharmacol*.27(3):217-231.
36. Kai G. Kahl, Mechthild Westhoff-Bleck, Tillmann H.C. Krüger, (2018). Effects of psychopharmacological treatment with antipsychotic drugs on the vascular system. *Vascul Pharmacol*;100:20-25
37. Liou, Chen, Chien-Chih, Hsu, Li-Wen, Huang, Kuang-Tzu, Goto, Shigeru, Chen, Chao-Long, Nakano, Toshiaki. (2017) Overexpression of Insig-2 inhibits atypical antipsychotic-induced adipogenic differentiation and lipid biosynthesis in adipose-derived stem cells. *Scientific Reports*. Vol. 7, 10901
38. Lara K Ellinger, PharmD Student, Heather J Ipema, PharmD, Joan MStachnik, PharmD BCPS. (2017). Efficacy of Metformin and Topiramate in Prevention and Treatment of Second-Generation Antipsychotic–Induced Weight Gain. *Annals of Pharmacotherapy*; 44(4),668 – 679
39. Keinänen, J., Suvisaari, J., Reinikainen, J., Kiesepä, T., Lindgren, M., Mäntylä, T., Mantere, O. (2018). Low-grade inflammation in first-episode psychosis is determined by increased waist circumference. *Psychiatry Research*, 270, 547-553.
40. Jarskog, L. F., Hamer, R. M., Catellier, D. J., Stewart, D. D., LaVange, L., Ray, N., Stroup, T. S. (2013). Metformin for Weight Loss and Metabolic Control in Overweight Outpatients With Schizophrenia and Schizoaffective Disorder. *The American Journal of Psychiatry*. 170(9).
41. Dayabandara, M., Hanwella, R., Ratnatunga, S., Seneviratne, S., Suraweera, C., & de Silva, V. A. (2013). Antipsychotic-associated weight gain: management strategies and impact on treatment adherence. *Neuropsychiatric Disease and Treatment*, 13, 2231–2241.
42. Khera, A., Vega, G.L., Das, S.R., Ayers, C., McGuire, D.K., (2015). Early insulin resistance predicts weight gain and waist circumference increase in first-episode psychosis—A one year follow-up study. *Schizophr. Res* 169, 458–463.
43. Stahl, S., Morrissette, D., Citrome, L., Saklad, S., Cummings, M., Meyer, J., . . . Warburton, K. (2013). “Meta-guidelines” for the management of patients with schizophrenia. *CNS Spectrums*, (2013) 18(3), 150-162.
44. De Hert M, Detraux J, van Winkel R, Yu W, Correll CU. (2011). Metabolic and cardiovascular adverse effects associated with antipsychotic drugs. *Nat Rev Endocrinol*. 8(2):114–126
45. Pérez-Iglesias, R., Martínez-García, O., Pardo-García, G., Amado, J. A., Garcia-Unzueta, M. T., Tabares-Seisdedos, R., & Crespo-Facorro, B. (2013). Course of weight gain and metabolic abnormalities in first treated episode of psychosis: the

- first year is a critical period for development of cardiovascular risk factors. *The International Journal of Neuropsychopharmacology*, 17(01), 41–51.
46. Zipursky, R. B., Gu, H., Green, A. I., Perkins, D. O., Tohen, M. F., McEvoy, J. P., Lieberman, J. A. (2005). Course and predictors of weight gain in people with first-episode psychosis treated with olanzapine or haloperidol. *British Journal of Psychiatry*, 187(06), 537–543.
  47. Cortés, B., Bécker, J., Mories Álvarez, M. T., Marcos, A. I. S., & Molina, V. (2013). Contribution of baseline body mass index and leptin serum level to the prediction of early weight gain with atypical antipsychotics in schizophrenia. *Psychiatry and Clinical Neurosciences*, 68(2), 127–132.
  48. Jeon, S. W., & Kim, Y.-K. (2017) Unresolved Issues for Utilization of Atypical Antipsychotics in Schizophrenia: Antipsychotic Polypharmacy and Metabolic Syndrome. *International Journal of Molecular Sciences*. 18(10), 2174.
  49. Michel, C., Schimmelmann, B. G., & Schultze-Lutter, F. (2016). Demographic and clinical characteristics of diagnosed and non-diagnosed psychotic disorders in the community. *Early Intervention in Psychiatry*, 12(1), 87–90.
  50. Clara M. Franch Pato, Vicente Molina Rodríguez, Juan I. Franch Valverde. (2017). Síndrome metabólico y antipsicóticos atípicos. Posibilidad de predicción y control. *Rev Psiquiatr Salud Ment*;10:38-44.
  51. Pelayo-Terán, J. M., Gajardo Galán, V. G., de la Ortiz-García de la Foz, V., Martínez-García, O., Tabarés-Seisdedos, R., Crespo-Facorro, B., & Ayesa-Arriola, R. (2016). Rates and predictors of relapse in first-episode non-affective psychosis: a 3-year longitudinal study in a specialized intervention program (PAFIP). *European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience*, 267(4), 315–323.
  52. Strassnig, M., Kotov, R., Cornaccio, D., Fochtmann, L., Harvey, P. D., & Bromet, E. J. (2017). Twenty-year progression of body mass index in a county-wide cohort of people with schizophrenia and bipolar disorder identified at their first episode of psychosis. *Bipolar disorders*, 19(5), 336–343.
  53. Leucht, S., Samara, M., Heres, S., & Davis, J. M. (2016). Dose Equivalents for Antipsychotic Drugs: The DDD Method. *Schizophrenia bulletin*, 42;Suppl 1, S90–S94.