



**UNIVERSIDAD NACIONAL  
AUTONOMA DE MÉXICO**

---

---

**FACULTAD DE MEDICINA  
INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL  
HOSPITAL PSIQUIÁTRICO UNIDAD MORELOS**

**RELACIÓN ENTRE USO DE ANTIPSICÓTICOS Y  
SÍNDROME METABÓLICO**

**TESIS**

**PARA OBTENER DIPLOMA EN LA ESPECIALIDAD DE:  
PSIQUIATRÍA**

**PRESENTA:**

**DRA. ALMA CALIFORNIA ANZO LARA**

**ASESORA METODOLÓGICA:**

**DRA. MARÍA DEL CARMEN LARA MUÑOZ**

**ASESORA TEÓRICA:**

**DRA. MARGARITA BECERRA PINO**

**MÉXICO D.F.**

**2013**



Universidad Nacional  
Autónoma de México



**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

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

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

## **AGRADECIMIENTOS**

**A MI FAMILIA POR SU APOYO INCONDICIONAL**

**A MI HIJA POR INSPIRARME A SEGUIR**

**A MIS ASESORAS POR SU PACIENCIA, APOYO Y COMPRENSIÓN.**

## CONTENIDO.

1. TITULO.
2. INTRODUCCION.
3. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.
4. JUSTIFICACION.
5. OBJETIVO.
6. METODOLOGIA.
7. ANALISIS ESTADISTICO.
8. RESULTADOS.
9. DISCUSION.
10. CONCLUSIONES.

RELACION ENTRE USO DE ANTIPSICOTICOS Y SINDROME METABOLICO

## 2. INTRODUCCION.

### Antecedentes científicos.

El síndrome metabólico (obesidad visceral, dislipidemia, hiperglucemia e hipertensión), se ha convertido en uno de los principales retos de salud pública en todo el mundo, principalmente por los factores de riesgo cardiovascular que se encuentran asociados a este. Aunque a partir de la década de 1980 se ha dado mayor énfasis a este síndrome. En 1761 se publicó «De Sedibus et Causis Morborum per Anatomen Indagatis», escrito por Morgani, donde se consideran ya las bases anatómicas de muchas enfermedades e identificó la asociación entre obesidad intraabdominal, metabolismo anormal y aterosclerosis extensiva.<sup>1</sup> En 1923 Kylin describe la presencia de hipertensión, hiperglicemia y gota; en 1947, Vague informó que la obesidad corporal superior se asociaba con algunas anormalidades metabólicas. Reaven describió en 1988 la relación entre la obesidad, resistencia a la insulina y otros factores de riesgo y denominó Síndrome X a una condición caracterizada por hipertensión, elevación de los triglicéridos, obesidad, resistencia a la insulina y disminución de las lipoproteínas de alta densidad (HDL-C). Esta condición es conocida actualmente con el nombre de Síndrome Metabólico (SM).

La fisiopatología del SM es compleja, aunque la obesidad es un elemento importante para este síndrome, la localización de los depósitos de grasa en el cuerpo parecen ser más relevantes; se ha señalado que la cantidad de grasa intrabdominal y visceral se relaciona estrechamente a la resistencia a la insulina. Se ha sugerido que el mecanismo biológico que explica esta relación es que la grasa visceral incrementa la circulación de una mayor cantidad de ácidos grasos libres que la grasa de los tejidos periféricos, y lo hace directamente en la circulación hepática, además los adipositos intrabdominales liberan leptina, adiponectina y factor de necrosis tumoral alfa (TNF  $\alpha$ ), metabolitos que a su vez aumentan la resistencia a la insulina en la musculatura esquelética.<sup>2</sup>

Las secuelas del SM son la enfermedad cardiovascular, hipertrofia ventricular izquierda, diabetes mellitus tipo 2, apnea obstructiva del sueño, los accidentes cerebro-vasculares y la esteatohepatitis no alcohólica.<sup>2,3</sup>

La dificultad para identificar y tratar el SM se ha generado ante una falta de consenso en los criterios diagnósticos utilizados por los diferentes grupos de estudio. En Abril de 2005, la IDF (*International Diabetes Federation*) introdujo nuevos criterios diagnósticos con la finalidad de unificar los ya existentes y clarificar el panorama diagnóstico. Los criterios de acuerdo a la IDF para el diagnóstico son la existencia de obesidad central comprobada por el perímetro de la cintura mayor a 90 cm en hombre y 80 en mujeres, niveles elevados de Triglicéridos  $\geq 150$  mg/dl, colesterol HDL menos a  $< 40$  mg / dL (1,03 mmol / L\*) en los varones y  $< 50$  mg / dl (1,29 mmol / l \*) en mujeres, aumento de la presión arterial sistólica  $\geq 130$  o diastólica  $\geq 85$  mm Hg, elevación de la glucosa sérica en ayuno  $\geq 100$  mg / dl (5,6 mmol / L), o diagnóstico previo de diabetes tipo 2.<sup>4</sup>

Estas alteraciones metabólicas se relacionan con una disminución en la supervivencia, en particular por incremento en las cifras de mortalidad cardiovascular (IDF).

El SM se ha asociado con incremento significativo de riesgo de para desarrollar diversas enfermedades, dentro de las que destacan las siguientes:

- Diabetes (257%)
- Enfermedad coronaria (64%)
- Enfermedad coronaria (64%)
- Enfermedad cerebro vascular (61%)

La Encuesta Nacional de Salud 2006 demostró una prevalencia de sobrepeso y obesidad en el 70% de la población mexicana; la prevalencia de diabetes fue del 7% y de la hipertensión arterial fue de 30.8%; Siendo más prevalente en el norte del país, los pacientes con niveles de colesterol por arriba de 200 microgramos/dl se encontró en el 18% de la población estudiada. También se reporto la prevalencia de la circunferencia de cintura de adultos hombres y mujeres, clasificada como de alto riesgo para SM mediante los puntos de corte propuestos por Adult Treatment Panel III (ATPIII) y adoptados por el IMSS. Se observa una prevalencia de 24.1% en hombres y de 61.9% en mujeres.<sup>5,6</sup>

Los Criterios ATP-III para el diagnostico de síndrome metabólico consisten en tres o más de los siguientes:

- Obesidad abdominal (perímetro de la cintura > 102 cm en varones, ó > 88 cm en mujeres).
- Hipertrigliceridemia >150 mg/dl
- Colesterol-HDL <40 mg/dl en varones, o <50 mg/dl en mujeres
- Presión arterial >130/85 mm Hg
- Glucosa basal >110 mg/dl

Resistencia a la insulina (RI): La RI es un fenómeno fisiopatológico donde se altera la acción biológica de la insulina en los diferentes tejidos del cuerpo, y provoca una hiperinsulinemia compensatoria. Cuando el organismo no puede mantener la respuesta de hiperinsulinemia, se desarrolla lo denominado Diabetes mellitus tipo 2 (DM2). En el caso contrario, si la hiperinsulinemia se sostiene, se desarrollan una serie de alteraciones de tipo metabólico, que aumentan el riesgo de sufrir Enfermedades Vasculares Cerebrales (EVC). El método más usado para demostrar resistencia a la insulina, es la medición de insulina en ayunas, que se correlaciona con la captación de glucosa corporal total («whole-body glucose uptake»), pero puede alterarse por la variabilidad individual en la secreción de insulina. También se utilizan indicadores indirectos de RI como la glicemia basal y la glicemia posterior a la postcarga de glucosa.<sup>2</sup>

Obesidad: La relación de la obesidad con la RI, dificulta la valoración del aporte de cada uno de estos fenómenos con el SM. La creciente epidemia de obesidad, se ha conectado con el aumento en las ECV y el SM. La obesidad se puede definir como un aumento en el porcentaje de grasa corporal total, por encima de un valor estándar, que refleja a nivel celular un aumento en el número y/o tamaño de los adipocitos. Esta situación es por lo general producto de un desequilibrio entre las calorías que se ingieren y las que se gastan.

Existe evidencia que asocia la obesidad central al riesgo cardiovascular y metabólico, por la relación con grasa perivisceral. Varios estudios evidencian que la grasa intra-abdominal, medida por la

circunferencia abdominal se asocia de manera independiente con cada uno de los criterios del SM y sugieren que puede tener un papel central en la patogénesis del síndrome. Existen varios métodos indirectos para medir la obesidad, que se evaluaron en el último consenso de la US Preventive Services Task Force: 1) el Índice de masa corporal (IMC) es la medida más utilizada y con mayor evidencia en relación con eventos adversos en salud, tiene una correlación con grasa corporal alta; el IMC se calcula al dividir el peso en kg sobre la talla en metros al cuadrado ( $IMC=P/T^2$ ). 2) El **perímetro abdominal (PA)** y la relación cintura/cadera evalúa la adiposidad central. Se recomienda utilizar más el PA como factor de riesgo para SM.<sup>2</sup> Existe controversia sobre el valor adicional del PA sobre el IMC. En la población del National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES) se encontró un índice de correlación  $r=0.9$  entre el IMC y el PA, pero se cuestiona la falta de estandarización de la medición del PA. El protocolo de medición en el estudio de NHANES: el paciente debe encontrarse en bipedestación, el examinador se coloca a su derecha y dibuja una marca justo encima del borde lateral superior de la cresta ilíaca derecha, justo en la línea medio axilar. La cinta métrica se coloca en un plano horizontal alrededor del abdomen, justo encima de esta marca, ajustándola cómodamente a la piel, pero sin comprimirla. La medición se hace durante la inspiración normal mínima.<sup>2</sup>

**Dislipidemia:** La dislipidemia es otra importante característica del SM, que se incluye en todos los criterios planteados hasta el momento. Se considera que la dislipidemia asociada es altamente aterogénica y se caracteriza por:

1. Hipertrigliceridemia: TG >150 mg/dl
2. Colesterol de baja densidad disminuido:
  - a. H: HDL <40 mg/dl
  - b. M: HDL <50 mg/dl
3. Lipoproteínas de baja densidad (LDL) pequeñas y densas
4. Aumento de ácidos grasos libres en plasma
5. Aumento de apolipoproteína B

El HDL bajo y los triglicéridos elevados son predictores independientes de riesgo cardiovascular en pacientes con SM. La combinación de HDL bajo y glicemia basal elevada han demostrado ser predictores de enfermedad coronaria.<sup>2</sup>

**Presión arterial (PAr).** Actualmente existe amplia evidencia de la asociación lineal del aumento de la PAr con el riesgo cardiovascular. Varios estudios relacionan la RI con el aumento de la PAr. Desde el ATP III, se tiene como criterio una PA >130/85 mm Hg. El riesgo de ECV comienza desde la PAr  $\geq 115/75$  mm Hg, y con cada incremento de 20 mm Hg en la presión sistólica o 10 mm Hg en la presión diastólica, se duplica el riesgo cardiovascular.<sup>2</sup>

**Glicemia:** La presencia de DM 1 ó 2, aumenta el riesgo de la EVC ampliamente y se relaciona con la intolerancia a los carbohidratos (IC) y la alteración de la glucosa en ayunas (AGA) con un aumento en el riesgo cardiovascular; aunque el último en menor proporción. En 2003 la American Diabetes Association disminuyó el valor normal de glucosa a 100 mg/dl, y los criterios de SM posteriores adoptaron esta cifra. La glicemia basal es la variable con el mayor valor predictivo positivo y, su valor entre 110 y 126 mg/dl es altamente predictivo para RI/hiperinsulinemia.<sup>2</sup>

## Síndrome metabólico y la enfermedad mental

Se ha observado que existe un aumento en la prevalencia de alteraciones metabólicas en las personas que padecen enfermedades mentales. De acuerdo a la Encuesta de epidemiología psiquiátrica en México, basado en 2,362 entrevistas; demostró que el 28.6% de la población presentó algunos de los 23 trastornos de la Clasificación Internacional de Enfermedades psiquiátricas (CIE 10, el 13.9% de la población en encuestada reportó haber padecido alguna enfermedad mental en los últimos 12 meses y el 5.8% en los últimos 30 días. Los trastornos más frecuentes fueron los de ansiedad (14.3% alguna vez en la vida), seguidos por los trastornos de uso de sustancias (9.2%) y los trastornos afectivos (9.1%).

Los hombres presentan prevalencias más altas de cualquier trastorno alguna vez en la vida en comparación con las mujeres (30.4% y 27.1% respectivamente). Sin embargo, las mujeres presentan prevalencias globales más elevadas para cualquier trastorno en los últimos 12 meses (14.8% y 12.9%) y además que la atención a este tipo de pacientes es baja ya que solamente uno de cada 10 sujetos con un trastorno mental, uno de cada cinco con dos o más trastornos mentales y, sólo uno de cada 10 con tres o más trastornos obtuvieron atención mental.<sup>7</sup>

La morbilidad y la mortalidad general son desproporcionadamente mayores en los individuos con trastornos psiquiátricos como la esquizofrenia y la depresión en comparación con la población general, teniendo una tasa relativa de muerte mayor en pacientes con esquizofrenia y trastorno bipolar. Además, los pacientes con enfermedades mentales mueren a edades más tempranas, siendo las EVC las principales causas de muerte.<sup>8</sup>

El Estudio Framingham y otros grandes estudios de población han identificado factores de riesgo modificables para enfermedades cardiovasculares, incluyendo la obesidad, el tabaquismo, hiperglucemia, hipertensión y dislipidemia. Un número creciente de investigaciones indica que los pacientes con los principales trastornos mentales se encuentran en un mayor riesgo de ECV y otras enfermedades debido a una mayor prevalencia de factores de riesgo modificables como el sobrepeso y la obesidad.<sup>8,9</sup>

Henry Maudsley observó en 1879 que la diabetes parecía ocurrir con mayor frecuencia en las familias de los enfermos mentales. En la primera mitad del siglo XX, varios estudios señalaron que la presencia de la diabetes en los enfermos de esquizofrenia y trastorno bipolar era de dos a cuatro veces más elevada que en los sujetos normales. Sin embargo, numerosas fallas metodológicas limitaron la interpretación de estos estudios, entre ellas la ausencia de muestras de control, la falta de información sobre la historia familiar de la diabetes, así como otros factores de riesgo de la enfermedad. En otros estudios que utilizaron mediciones de glucosa en ayunas para definir la presencia de la diabetes, el porcentaje de esta enfermedad fue más elevado que en la población general.<sup>3</sup>

Sabemos que la prevalencia de alteraciones metabólicas en la población general va en aumento situándose en torno a un 20%. Esta prevalencia asciende en la esquizofrenia al 37%; en un estudio de seguimiento durante 6 años en pacientes con depresión se encuentra una prevalencia de hasta el 36%, especialmente en pacientes con depresión mayor.<sup>10</sup>

La expectativa de vida de un paciente esquizofrénico es de 61 años, y la media de la población general de 76 años; esto podría correlacionarse con el sobrepeso en los pacientes psiquiátricos, siendo esta superior a la de la población general. En concreto, en los pacientes con esquizofrenia las tasas de obesidad duplican a las registradas en los pacientes sin enfermedad mental, este dato se hace especialmente llamativo al observar la obesidad abdominal, producida por la grasa visceral que, a su vez es la principal responsable del síndrome metabólico.<sup>10,11</sup>

En cuanto a la vulnerabilidad biológica se ha visto que en los pacientes con esquizofrenia existe un factor antiinsulínico en la sangre, así mismo está demostrado que los niveles de glucosa e insulina son mayores y la sensibilidad a la insulina es menor, en pacientes que no sufren de diabetes pero que experimentan estrés psicótico elevado; se especula que esto podría conducir al inicio de la diabetes en sujetos predispuestos o enfermos de diabetes subclínica.<sup>2</sup>

Las causas de la asociación entre la diabetes y la esquizofrenia son complejas, pero se pueden señalar factores biológicos (hiperactividad del eje hipófisis-pituitario-adrenal, hiperactividad simpática, supresión de la hormona del crecimiento y las hormonas gonadotróficas, obesidad), sociales (desempleo, pobre apoyo social, bajo nivel socioeconómico, acceso limitado a los servicios de salud) y conductuales (síntomas negativos de la esquizofrenia, falta de adherencia al tratamiento, uso de drogas, alcohol y tabaco). Como consecuencia, la expectativa de vida de los enfermos de esquizofrenia es 20% menor que la población general. Aunque el suicidio y las enfermedades infecciosas contribuyen notablemente a esta disminución, las enfermedades cardiovasculares son la causa más importante. La probabilidad de que estos enfermos mueran de una enfermedad cardiovascular es el doble que en la población general.<sup>3</sup>

Los fármacos más utilizados en aquellos pacientes con psicopatología, sobre todo con síntomas psicóticos, son los llamados neurolepticos o antipsicóticos. Se ha relacionado el uso de antipsicóticos con un incremento del riesgo cardiovascular de los pacientes que los reciben de forma habitual.<sup>9</sup>

Estos estudios son importantes porque fueron conducidos antes del advenimiento de la era farmacológica. La mayoría, pero no todas las investigaciones realizadas, luego de la introducción de los agentes antipsicóticos, mostraron un mayor porcentaje de enfermos con alteraciones metabólicas entre los enfermos de esquizofrenia que en la población general.<sup>3</sup>

En la población psiquiátrica, especialmente en pacientes psicóticos, la prevalencia de síndrome metabólico es mayor<sup>11</sup>. Saari en una cohorte de 5,613 personas encuentra síndrome metabólico en 19% de los pacientes esquizofrénicos comparado con 6% en la población general. En estos pacientes la presencia de obesidad abdominal fue de 42% y la elevación de triglicéridos de 39%. Mc Envoy en el estudio CATIE reporta una prevalencia global de SM (según criterios ATPIII) de 40,9% en esquizofrenia siendo mayor la incidencia en mujeres (51% vs 36%).<sup>11</sup> En otros estudios de ha reportado que 2/3 de la población que presenta esquizofrenia fallece por enfermedad coronaria, esto último asociado a un aumento de la prevalencia de patologías como obesidad y diabetes mellitus (DM).<sup>12</sup>

Los factores cardiovasculares en enfermedad psiquiátrica que se han visto principalmente afectados son:

Obesidad. El desarrollo de obesidad en pacientes psiquiátricos es un hallazgo frecuente. En un estudio para valuar la asociación entre el índice de masa corporal y la prevalencia de trastornos psiquiátricos en adolescentes de la Ciudad de México se encontró que el IMC elevado estuvo asociado con trastornos de control de impulsos en las mujeres. Sobre todo en trastorno explosivo intermitente. Sin embargo en la población general se encontró que un incremento en el IMC está asociado a pacientes Mexicanos con trastornos ansiosos y depresivos.<sup>13,14</sup>

En la población norteamericana, se describe 40% a 60% de obesidad en pacientes esquizofrénicos, el doble de la población general.<sup>11</sup> El mecanismo de aumento de peso de estos antipsicóticos se relaciona con los bloqueos anticolinérgico, serotoninérgico e histaminérgico, los cuales se relacionan con la estimulación del apetito. Se ha podido comprobar que los antipsicóticos de alta potencia tienen menos efectos sobre el peso que los de baja potencia. El efecto de estos fármacos se debe a que toda sustancia que cause bloqueo de los receptores H1, dopaminérgicos, alfa1, serotoninérgico de la familia 1 y 2; produce reducción de la saciedad además se ha visto que estos fármacos inducen una disminución de la función tiroidea con la disminución de los niveles de T3 y T4, modificando así el gasto metabólico. La quetiapina es el fármaco que más reduce los niveles de T4. Así que el aumento de peso y la diabetes se deben a que al aumentar el tejido adiposo aumenta la resistencia a la insulina. Además algunos, como la olanzapina, reducen los niveles séricos de grelina aumentando los de leptina.<sup>12,15</sup>

Diabetes Mellitus. Los estudios que evalúan el desarrollo de diabetes mellitus asociado al uso de antipsicóticos resultando no concluyentes a diferencia de los hallazgos relacionados con obesidad. Se ha reportando una alta prevalencia de intolerancia a la glucosa en pacientes con primer episodio de esquizofrenia sin tratamiento farmacológico (10%), similar al encontrado en los familiares no afectados de estos mismos pacientes(18%), planteando factores genéticos asociados a estas alteraciones.<sup>12,15</sup>

Existe en la literatura reporte de casos y series clínicas que se han asociado la olanzapina y la clozapina con incremento del desarrollo de diabetes. El los pacientes bipolares tratados con antipsicóticos atípicos como clozapina, olanzapina, risperidona y quetiapina, se encontró un aumento en el riesgo para desarrollar diabetes mellitus. Por tanto, se considera la importancia de la asociación de estos medicamentos con otras drogas estabilizadoras del ánimo como litio o ácido valproico, para las cuales también están descritos cambios en el peso y desarrollo de diabetes.<sup>12,15</sup>

Dislipidemia. Aunque los datos disponibles al respecto son escasos, los resultados sugieren que el aumento de peso se asocia a cambios en el perfil lipídico. En 18,000 pacientes con esquizofrenia, Koro (no coincide la referencia, ir a la fuente original) encuentra que el uso de olanzapina se asocia a un riesgo 5 veces mayor de presentar dislipidemia en comparación con un grupo control, en tanto que la risperidona no presenta mayor incremento del riesgo relativo. 12,15

### **Antipsicóticos y síndrome metabólico**

El desarrollo de la psiquiatría se ha visto impulsado por la aparición de nuevos fármacos como los antipsicóticos atípicos o de segunda generación. Estos medicamentos han demostrado ser una importante herramienta terapéutica, con efectos significativos en la disminución de los síntomas psicóticos negativos y menor incidencia de efectos extrapiramidales.<sup>16</sup>

Los beneficios de este grupo farmacológico han extendido su uso en el manejo de otras patologías psiquiátricas, de alta incidencia en adultos, pero también en niños y adolescentes, como son el trastorno bipolar, el trastorno generalizado del desarrollo, el trastorno obsesivo compulsivo, los trastornos de conducta, los tics y los trastornos de la alimentación. Dado los avances descritos, el desafío que ahora introduce el uso de los fármacos antipsicóticos tiene que ver con las condiciones de morbimortalidad de estos pacientes y las alteraciones en el peso y niveles de glucosa que los psicofármacos pueden generar.<sup>16,17</sup>

Los fármacos antipsicóticos tienen dos efectos adversos fundamentales que contribuyen a las alteraciones metabólicas.

1. Incremento del apetito y la ganancia ponderal
2. Efecto directo sobre los metabolismos glucídico y lipídico

El mecanismo por el que se produce es explicado por la interacción que estos medicamentos tienen con algunos neuroreceptores a nivel central, presentando distintos niveles de agonismo y antagonismo para cada uno de ellos.

Se ha postulado que el bloqueo de receptores de histamina H1, de serotonina 2C y de dopamina D2, inducen algunos de los cambios en la conducta alimentaria detectados, como son aumento del apetito y disminución de la saciedad. Con respecto a los receptores H1, la afinidad de los antipsicóticos con estos aumenta el apetito vía hipotalámica, lo cual se explica por la disminución de glucosa inducida por la insulina, lo que induce un incremento en la histamina hipotalámica, aumentando la actividad de las neuronas histaminérgicas en hipotálamo ventromedial así como la activación de los receptores H1 postsinápticos o la inhibición de los H3 presinápticos causando cambios en la ingesta de alimento.<sup>16,17</sup>

Existen varios mecanismos por los que los antipsicóticos podrían alterar el metabolismo de la glucosa:

a) Disminución de la acción de la insulina. Los antipsicóticos inducen ganancia de peso, siendo la clorpromazina, la clozapina y la olanzapina los más perjudiciales en este sentido. El aumento de la adiposidad abdominal, al reducir la sensibilidad a la insulina, podría explicar algunos de los cambios en el metabolismo de la glucosa; si bien estudios recientes sugieren que la clozapina y la olanzapina pueden asociarse a efectos adversos independientemente de la adiposidad, se han reportado casos de desarrollo de diabetes sin ganancia de peso. Por otra parte, estudios con clamp euglucémico demostraron insulinoresistencia, y que no todos los antipsicóticos inducen resistencia a la insulina con la misma magnitud. La clozapina, risperidona y flufenazina inhiben el transporte de glucosa en la línea celular de músculo de rata L6. Dichos Se sugiere que estas drogas podrían bloquear la acumulación de glucosa directamente a nivel del transportador de glucosa (GLUT), al menos en tejidos periféricos, y tal vez también cerebrales. Este parece un mecanismo probable, ya que el riesgo de provocar hiperglucemia se correlaciona con el grado de inhibición del transporte de glucosa en varias líneas celulares<sup>16</sup>

b) Cambios en la secreción de insulina. Los pacientes tratados con olanzapina tienen niveles de insulina sérica mayores que los que reciben antipsicóticos clásicos, indicando una probable influencia de la olanzapina en la secreción de insulina. En los tratados con clozapina la insulinemia se correlacionó con la concentración sérica de clozapina, sugiriendo también alguna influencia de la clozapina en la secreción de insulina. Por el contrario, la clorpromazina puede inhibir la secreción

de insulina en sujetos normales y en pacientes con diabetes mellitus latente; también es posible que cause agregación de insulina al reducir los puentes disulfuro, inactivando a la insulina y ocasionando hiperglucemia.<sup>16</sup>

c) Hiperleptinemia. El tratamiento con clozapina así como con antipsicóticos típicos se asocia con aumento en los niveles circulantes de leptina. La hiperleptinemia puede ser un importante nexo entre el desarrollo de sobrepeso y del síndrome de resistencia a la insulina en sujetos que reciben medicamentos antipsicóticos.<sup>16</sup>

d) Antagonismo de varios receptores a neurotransmisores. Se ha hipotetizado que el antagonismo de receptores de serotonina del subtipo 5-HT1A podría disminuir la respuesta de las células beta pancreáticas, lo cual resultaría en una inapropiada baja secreción de insulina y la consecuente hiperglucemia. La evaluación con pruebas de estimulación con glucagon han sugerido deficiencia relativa hiperglucemia. La evaluación con pruebas de estimulación con glucagon han sugerido deficiencia relativa de insulina. Por otra parte, el antagonismo histamínico y posiblemente el serotoninérgico inducen ganancias de peso, que como se mencionó antes, altera la homeostasis de la glucosa.<sup>16</sup>

Para que se desarrolle diabetes asociada al uso de neurolépticos debería preexistir un defecto latente en la secreción y/o acción de la insulina. Con la administración del fármaco, empeora la insulinoresistencia y no es posible de compensarla apropiadamente con una mayor secreción de insulina. Como consecuencia, se desarrolla hiperglucemia y su persistencia resulta en glucotoxicidad, suprimiendo más aún la secreción de insulina por parte de la célula beta. La combinación de estos defectos en la secreción y sensibilidad a la insulina son sinérgicas, conduciendo así a la aparición de tolerancia anormal a la glucosa, que se puede manifestar clínicamente como un espectro que va desde la tolerancia anormal a la glucosa hasta una severa hiperglucemia y cetoacidosis.

Asimismo, la hiperinsulinemia y la hiperglucemia podrían contribuir a la patogenia de la disquinesia tardía, tal vez porque se altere la captación neuronal de glucosa. Éste es un motivo más para tratar de evitar o controlar las alteraciones en el control glucémico que puedan presentarse como consecuencia del uso de antipsicóticos.<sup>16</sup>

En un estudio realizado a 10 semanas con dosis equivalentes a 500 mg/día de clorpromazina se registro un incremento de 4.45 kg con clozapina, 4.15 kg con olanzapina, 2.10 mg con risperidona, 0.04 kg con ziprasidona y 1.08 kg con haloperidol.<sup>16</sup>

Clozapina: Desde 1960, ha tenido un papel clave en el tratamiento de las psicosis, sin embargo el aumento de peso es uno de los efectos indeseables asociados al fármaco. En pacientes evaluados en diferentes ensayos clínicos, la ganancia de peso fue de 6.9 +/- 0.8 kilos. El aumento de peso que se observó parece que se produjo durante un periodo largo de tratamiento. La clozapina pueda interferir en el metabolismo de retroalimentación de la leptina aumentando el apetito. Sin embargo, en los pacientes tratados con clozapina se muestra una elevada concentración de leptina, con el consiguiente efecto saciante. La diabetes suele aparecer en los seis primeros meses de tratamiento y parece deberse al aumento de peso, que a su vez incrementa la resistencia a la insulina, así mismo, el aumento del tejido adiposo favorece la resistencia a la insulina, resistencia a la glucosa y finalmente genera diabetes.<sup>17</sup>

Olanzapina: Se ha visto que tras doce semanas de tratamiento con olanzapina, un grupo de adolescentes aumentó su peso en 7,3  $\pm$  6,3 kilos (aproximadamente el doble que otros pacientes tratados con risperidona).<sup>18</sup>

Quetiapina: Descubierta en 1984, presenta un perfil farmacológico similar a la clozapina, pero con mayor seguridad. No suele producir importantes aumentos de peso, y por lo tanto suele haber pocos abandonos del tratamiento. Las modificaciones del peso son mínimas, aunque en pacientes con peso insuficiente o con sobrepeso tiende a normalizarlo.<sup>18</sup>

Risperidona: Suele provocar un aumento moderado de peso, lo que lo sitúa entre el asociado a compuestos como molindona (relativamente neutros respecto al peso), y el asociado a fármacos como la clozapina y la olanzapina (que suelen provocar un gran aumento de peso). El incremento de peso corporal al cabo de 10 semanas de tratamiento con risperidona fue de 2,0 kilos.<sup>18</sup>

Ziprasidona: Presenta una mayor tolerabilidad respecto al peso, al metabolismo de los hidratos de carbono y los lípidos, a la inducción de prolactina y la disfunción sexual. A corto plazo (4-6 semanas), el tratamiento con ziprasidona ha dado lugar a un ligero incremento de peso, con una modificación media de peso de +0,5 kg, en comparación con la ausencia de modificaciones del grupo placebo. Sólo se ha detectado un aumento de peso igual o mayor al 7% del peso inicial en el 10 % de los pacientes tratados con ziprasidona, en comparación con el 4% de los pacientes tratados con placebo.<sup>18</sup>

Haloperidol: Referente a las alteraciones endocrinas se ha visto que los pacientes llegan a presentar irregularidades menstruales, mastalgia, hiponatremia, hipoglucemia, hiperglucemia, incremento en la libido, impotencia, ginecomastia, obstrucciones en el pecho y cambios en la concentración de glicemia en sangre. Ha reportado menos aumento de peso en comparación con los atípicos.<sup>18</sup>

Aripiprazol: Perteneciente al grupo de las dihidroquiloninonas, puede ser el primer agonista parcial de la dopamina (DA) que muestra eficacia terapéutica como antipsicótico y que ha sido aprobado para su uso clínico. Además tiene actividad sobre los receptores 5-HT<sub>2A</sub> y 5-HT<sub>1A</sub>, por lo que también se describe como un estabilizador del sistema dopamina serotonina. Produce modificaciones mínimas en el peso.<sup>18</sup>

La clozapina y la olanzapina tienen un efecto antagónico sobre el receptor H<sub>1</sub> más acentuado que la ziprasidona y el aripiprazol, explicando así la mayor ganancia de peso asociada a su uso.<sup>8</sup>

Allison concluye que clozapina y olanzapina tienen los efectos metabólicos más marcados en cuanto a incremento de peso y riesgo de DM, risperidona y quetiapina intermedio, en tanto que los menores efectos metabólicos los tienen ziprasidona y aripiprazol<sup>18</sup>. Estas observaciones demuestran que se produce aumento de peso manifiesto con olanzapina y clozapina. Risperidona y quetiapina producen un incremento moderado y tienen una influencia mínima el aripiprazol y la ziprasidona.<sup>8</sup>

El desarrollo de obesidad, secundario al uso de antipsicóticos genera menor adherencia al tratamiento, sobre todo en pacientes jóvenes, al mismo tiempo que es un factor conocido de morbimortalidad. El incremento del depósito de grasa subcutánea y abdominal, así como el aumento de peso se produce desde las primeras semanas del uso de estos medicamentos, siendo progresivo y mantenido en terapias a largo plazo, llegando a generar obesidad. Los hallazgos muestran que el efecto es mayor con algunos de los antipsicóticos.<sup>8</sup>

La asociación más clara entre diabetes y antipsicóticos atípicos se presenta con olanzapina y clozapina. No es tan evidente con la risperidona y quetiapina. No se ha observado riesgo con ziprasidona y aripiprazol. La Clozapina y olanzapina se asocian con dislipidemias. Risperidona y quetiapina presentan un efecto intermedio.<sup>8</sup>

La patogenia de factores de riesgo como obesidad abdominal, resistencia a la insulina, diabetes mellitus tipo 2 y alteraciones del metabolismo lipídico en pacientes esquizofrénicos parece multifactorial, sin embargo existe una asociación entre la esquizofrenia y la disfunción de enzimas implicadas en la glucólisis, así como entre la ganancia ponderal inducida por los antipsicóticos y el polimorfismo del receptor de serotonina.<sup>8</sup>

En cuanto a los factores ambientales, los pacientes psiquiátricos suelen presentar estilos de vida poco saludables como los siguientes:<sup>12</sup>

- Consumo de dietas hipercalóricas.
- Sedentarismo.
- Prevalencia de tabaquismo superior a la de la población general.
- Escasa tendencia a acudir a consulta médica.

Estas características de la población psiquiátrica indudablemente intervienen en el desarrollo del síndrome metabólico y como efecto sinérgico el uso de fármacos antipsicóticos en esta patología. Estos hechos deben ser considerados al elegir el tratamiento adecuado para cada uno de los pacientes a los que se les iniciara tratamiento antipsicótico, con el propósito de obtener eficacia con los menores efectos adversos.

### 3. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.

El síndrome metabólico tiene una gran incidencia en pacientes psiquiátricos sobre todo aquellos que presentan síntomas psicóticos que causan disfunción importante debido a una mayor prevalencia de consumo de tabaco, sedentarismo o falta de ejercicio físico y una dieta más rica en grasas saturadas contribuyendo al aumento de peso y alteraciones metabólicas de estos pacientes. Aunado a esto el tratamiento con antipsicóticos aumenta esta situación, ya que se ha visto que el incremento del peso corporal, triglicéridos y los niveles de glucosa son los efectos adversos más comunes relacionados con el uso de antipsicóticos atípicos. Por ello se requiere evaluar el estado de salud en aquellos pacientes con un curso crónico que ha condicionado disfunción importante requiriendo internamiento y el uso de antipsicótico por tiempo prolongado.

Sin embargo existen pocos reportes en población Mexicana y ninguno en los pacientes del Hospital Regional de Psiquiatría Morelos (HRPM) que nos indique la prevalencia de síndrome metabólico en pacientes psiquiátricos haciendo énfasis en aquellos que toman tratamiento antipsicótico, así como datos de los antipsicóticos más utilizados

### Pregunta de investigación

¿Existen diferencias en los factores de riesgo para síndrome metabólico con los diferentes tipos de antipsicótico?

¿Cuál es la presencia de síndrome metabólico en pacientes tratados con medicamento antipsicótico?

#### 4. JUSTIFICACION

En los últimos años el síndrome metabólico ha tomado el interés de médicos de diversas disciplinas, dada la envergadura del problema de salud pública que representa. En el campo de la psiquiatría, se sabe que las personas con enfermedades mentales tienen un mayor riesgo de enfermedades cardiovasculares debido a prevalencias más altas de obesidad, tabaquismo, diabetes, hipertensión y dislipidemia. Estos factores de riesgo asociados, a menudo, a cambios en el estilo de vida como resultado del impacto social, emocional y económico de su trastorno, contribuye a la formación del síndrome metabólico, aunado al impacto que tiene el uso de fármacos antipsicóticos en el desarrollo del mismo. El poder contar con datos de este problema permitiría evaluar medidas de intervención temprana para reducir este riesgo y las consecuencias del mismo en nuestros pacientes.

## 5. OBJETIVO

### Primario:

Describir la presencia de síndrome metabólico en pacientes hospitalizados en el Hospital Regional de Psiquiatría Morelos (HRPM) del Instituto Mexicano del Seguro Social que estén bajo tratamiento con antipsicóticos.

### Secundarios:

Describir los factores de riesgo presentes en los pacientes usuarios de antipsicóticos

Describir el tipo de antipsicóticos más utilizados

Describir el tipo de enfermedades mentales en las que se usa antipsicótico

Determinar si existen diferencias en la presencia de síndrome metabólico y el tipo de antipsicótico

Determinar si existen diferencias entre los factores de riesgo de síndrome metabólico y el tipo de antipsicótico

Determinar la relación entre el tiempo de uso de antipsicótico y la presencia de síndrome metabólico

## 6. METODOLOGIA

Tipo de estudio:

Se realizo un estudio epidemiológico descriptivo, observacional, prolectivo, de corte transversal.

Universo de trabajo.

El Muestreo se realizo por conveniencia de forma secuencial, lo que consiste en ingresar al estudio los datos del expediente clínico de todos los pacientes internados en el centro de estudio y que cumplieron los criterios de inclusión. Se tomo como universo todos los expedientes de los pacientes que sean hospitalizados durante el mes de marzo y abril del 2011.

Se realizo una medición de criterios diagnósticos para síndrome metabólico de acuerdo con la definición ATP III

Criterios de inclusión.

- Pacientes que ingresaron a hospitalización con cualquier diagnostico psiquiátrico de acuerdo a los criterios del CIE10 del Hospital Regional de Psiquiatría Morelos (HRPM) del Instituto Mexicano del Seguro Social.
- Hombres o mujeres mayores de 18 años.
- Aquellos pacientes que fueron tratados con antipsicótico en los últimos 6 meses.
- Debieron haber utilizado el antipsicotico sin interrumpir el tratamiento por lo menos 10 semanas desde el inicio del mismo
- Pacientes subsecuentes de la institución.

Criterios de Exclusión.

- Pacientes ambulatorios del Hospital Psiquiátrico "Morelos" del Instituto Mexicano del Seguro Social.
- Pacientes que presentaron patología médica causante de alteraciones metabólicas; enfermedad tiroidea, síndrome cushing, etc.

Variables.

Definición operacional:

El diagnóstico del síndrome metabólico es realizado cuando 3 o más de los siguientes factores de riesgo están presentes:

Circunferencia abdominal : >102 cm en hombres y >88 cm en mujeres; la misma se realizo por personal médico al ingreso del mismo con una cinta métrica convencional, reportada en cm.
Triglicéridos séricos: $\geq 150$ mg/dL ( $\geq 1.7$ mmol/L); Se recolecto muestra en ayunas al ingreso de los pacientes a la institución, procesada en laboratorio central de la institución.
Presión arterial: $\geq 130/85$ mm Hg; Se tomo por personal médico con esfigmomanometro y estetoscopio en una toma en cada brazo, previo reposo superior a 20 minutos.
HDL Colesterol: <40 mg/dL (<1.0 mmol/L) en hombres y <50 mg/dL (<1.3 mmol/L) en mujeres. Se recolecto muestra en ayuno al ingreso de los pacientes a la institución, procesada en laboratorio central de la institución.
Glucosa de ayunas: 110 a 126 mg/dL (6.1 a 7.0 mmol/L) (100 mg/dL [ $\geq 5.6$ mmol/L] también puede ser apropiado) Se recolecto la muestra en ayunas al ingreso de los pacientes a la institución, procesada en laboratorio central de la institución.

Método.

Se realizo una revisión del tratamiento farmacológico en el expediente clínico de los pacientes desde el inicio del trastorno psiquiátrico para determinar que sea superior a 6 meses así como recolección de datos demográficos y variables a medir.

Implicaciones éticas

Esta investigación, por los temas tratados, se presentó como:

Sin riesgo ya que no se realizará ninguna utilización de medicamentos, o manipulación de conducta de los sujetos involucrados ni aplicación de encuestas o escalas y solamente se revisaran datos clínicos epidemiológicos de los expedientes.

Esta investigación respeta las consideraciones éticas exigidas en la declaración de Helsinki y su revisión en el 2000, y conforme a la Ley General de Salud 2002. Con confidencialidad absoluta para los participantes.

## 7. ANALISIS ESTADISTICO.

Se analizaron los datos en SPSS, mediante una exploración de datos y posteriormente un test de ANOVA para evaluar la diferencia entre los antipsicóticos y una regresión lineal para evaluar el efecto en cada una de las variables dependientes.

## 8. RESULTADOS

Se reclutaron 122 pacientes hospitalizados en el Hospital Psiquiátrico “Morelos” del Instituto Mexicano del Seguro Social de los cuales 45.1% (N=55) eran hombres y 54.9% (N=67) mujeres.

Cuadro 1. DATOS DEMOGRAFICOS

	<u>Hombres %</u>	<u>Mujeres %</u>
<u>Edad</u>	<u>41,13</u>	<u>43,66</u>
<u>Edad de inicio de toma de medicamentos</u>	<u>26,96</u>	<u>29,65</u>
<u>Uso de Haloperidol</u>	<u>48</u>	<u>43</u>
<u>Uso de Olanzapina</u>	<u>30</u>	<u>38</u>
<u>Uso de Quetiapina</u>	<u>22</u>	<u>20</u>
<u>Uso de Risperidona</u>	<u>63</u>	<u>52</u>
<u>Uso de Trifluoperazina</u>	<u>5</u>	<u>5</u>
<u>Uso de Ziprasidona</u>	<u>6</u>	<u>3</u>
<u>Uso de Decanoato de haloperidol</u>	<u>4</u>	<u>5</u>
<u>Tiempo total de uso de antipsicóticos (meses)</u>	<u>114</u>	<u>140.5</u>
<u>Triglicéridos (mmol/ml)</u>	<u>145.62</u>	<u>148.8</u>
<u>Hipertensión (%)</u>	<u>29</u>	<u>37</u>
<u>Colesterol</u>	<u>52.33</u>	<u>50.31</u>
<u>Glucosa mg/dl</u>	<u>109.38</u>	<u>106.61</u>
<u>Peso Kg</u>	<u>78.8</u>	<u>78.38</u>
<u>Circunferencia abdominal cm</u>	<u>84.75</u>	<u>84.25</u>
<u>Presencia de Sx metabólico</u>	<u>35</u>	<u>40</u>

Cuadro1. Datos demográficos de la muestra, mostrados por sexo en promedio

Las diferencias por sexo en las variables triglicéridos, presencia de hipertensión, niveles de colesterol, peso, circunferencia abdominal y síndrome metabólico; con T de student para muestras independientes no encontrando diferencias entre los grupos por lo que el análisis posterior no fue analizado independiente por sexo

Se reporto la frecuencia de uso de antipsicóticos en los pacientes encontrando que la proporción de pacientes que solo usaron antipsicóticos típicos fue del 6% (Cuadro 2).

Cuadro 2. FRECUENCIA DE USO DE ANTIPSICOTICOS POR GRUPO

	Frecuencia	Porcentaje %	Porcentaje acumulado
típicos	<u>6</u>	5.5	5.5
atípicos	<u>52</u>	<u>47.3</u>	<u>52.7</u>
<u>ambos</u>	<u>52</u>	<u>47.3</u>	<u>100,0</u>

Se analizaron las frecuencias de los diagnósticos psiquiátricos clasificados de acuerdo al CIE-10.

Cuadro 3. PROPORCIONES DE DIAGNOSTICOS PSIQUIATRICOS

	<u>Frecuencia</u>	<u>Porcentaje</u>	<u>Porcentaje acumulado</u>
<u>Valid 0</u>	<u>2</u>	<u>1,6</u>	<u>1,6</u>
<u>demencia Alzheimer</u>	<u>1</u>	<u>,8</u>	<u>2,5</u>
<u>demencia vascular</u>	<u>2</u>	<u>1,6</u>	<u>4,1</u>
<u>depresión psicótica</u>	<u>6</u>	<u>4,7</u>	<u>9,0</u>
<u>depresión grave</u>	<u>6</u>	<u>4,7</u>	<u>13,9</u>
<u>depresión moderada</u>	<u>5</u>	<u>3,9</u>	<u>18,0</u>
<u>depresión postparto</u>	<u>1</u>	<u>,8</u>	<u>18,9</u>
<u>distímia</u>	<u>1</u>	<u>,8</u>	<u>19,7</u>
<u>esquizofrenia paranoide</u>	<u>22</u>	<u>17,3</u>	<u>37,7</u>
<u>t adaptativo</u>	<u>15</u>	<u>11,8</u>	<u>50,0</u>
<u>trastorno afectivo orgánico</u>	<u>11</u>	<u>8,7</u>	<u>59,0</u>
<u>tab manía</u>	<u>9</u>	<u>7,1</u>	<u>66,4</u>
<u>tx ideas delirantes</u>	<u>9</u>	<u>7,1</u>	<u>73,8</u>
<u>tx delirante orgánico</u>	<u>8</u>	<u>6,3</u>	<u>80,3</u>
<u>tx esquizoafectivo</u>	<u>1</u>	<u>,8</u>	<u>81,1</u>
<u>tpep</u>	<u>4</u>	<u>3,1</u>	<u>84,4</u>
<u>tx limite</u>	<u>11</u>	<u>8,7</u>	<u>93,4</u>
<u>tab depresión</u>	<u>2</u>	<u>1,6</u>	<u>95,1</u>
<u>Trastorno mental y del comportamiento</u>	<u>6</u>	<u>4,7</u>	<u>100,0</u>
<u>Total</u>	<u>122</u>		

Se realizó una regresión lineal para valorar el efecto de cada uno de los antipsicóticos, si se usaron típicos, atípicos o ambos, la relación con el tiempo de uso con ellos y su relación con el nivel de triglicéridos, peso, circunferencia abdominal, hipertensión, niveles de glucosa y presencia de síndrome metabólico

Se realizó regresión lineal para los valores de triglicéridos y los antipsicóticos por medio de modelo ENTER, obteniendo para el modelo una R cuadrada ajustada de 0.392. (Cuadro 4)

Cuadro 4. RELACION ENTRE TIPO Y TIEMPO DE USO DE ANTISPICOTICO CON VALORES DE TRIGLICERIDOS

<u>Model</u>	<u>Standardized Coefficients</u>		<u>Collinearity Statistics</u>	
	<u>Beta</u>	<u>Sig.</u>	<u>Tolerance</u>	<u>VIF</u>
<u>1 (Constant)</u>		<u>,129</u>		
<u>haloperidol 1</u>	<u>-1,674</u>	<u>,053</u>	<u>,040</u>	<u>25,086</u>
<u>olanzapina 2</u>	<u>,632</u>	<u>,018</u>	<u>,450</u>	<u>2,221</u>
<u>quetiapina 3</u>	<u>,352</u>	<u>,120</u>	<u>,555</u>	<u>1,803</u>
<u>risperidona 4</u>	<u>,481</u>	<u>,033</u>	<u>,599</u>	<u>1,668</u>
<u>trifluoperazina 5</u>	<u>-,750</u>	<u>,065</u>	<u>,179</u>	<u>5,578</u>
<u>ziprasidona 6</u>	<u>,579</u>	<u>,045</u>	<u>,362</u>	<u>2,760</u>
<u>decanoato de halo 7</u>	<u>-,013</u>	<u>,967</u>	<u>,259</u>	<u>3,861</u>
<u>tipo</u>	<u>2,141</u>	<u>,014</u>	<u>,043</u>	<u>23,297</u>
<u>Tiempo t</u>	<u>,316</u>	<u>,292</u>	<u>,303</u>	<u>3,297</u>

Se obtuvieron coeficientes Beta estandarizados significativo para olanzapina con un valor de 0.632, así como para Risperidona y ziprasidona, otra variable significativa fue el tipo de antipsicótico usado en conjunto.

Para el caso de Hipertensión la R cuadrada ajustada de -0.01

Cuadro 5. RELACION ENTRE TIPO Y TIEMPO DE USO DE ANTISPICOTICO Y LA PRESENCIA DE HIPERTENSION

<u>Model</u>	<u>Standardized Coefficients</u>		<u>Collinearity Statistics</u>	
	<u>Beta</u>	<u>Sig.</u>	<u>Tolerance</u>	<u>VIF</u>
<u>1 (Constant)</u>		<u>,822</u>		
<u>haloperidol 1</u>	<u>-,149</u>	<u>,887</u>	<u>,040</u>	<u>25,086</u>
<u>olanzapina 2</u>	<u>-,400</u>	<u>,209</u>	<u>,450</u>	<u>2,221</u>
<u>quetiapina 3</u>	<u>-,121</u>	<u>,665</u>	<u>,555</u>	<u>1,803</u>
<u>risperidona 4</u>	<u>-,071</u>	<u>,793</u>	<u>,599</u>	<u>1,668</u>
<u>trifluoperazina 5</u>	<u>-,452</u>	<u>,364</u>	<u>,179</u>	<u>5,578</u>
<u>ziprasidona 6</u>	<u>,302</u>	<u>,388</u>	<u>,362</u>	<u>2,760</u>
<u>decanoato de halo 7</u>	<u>-,016</u>	<u>,969</u>	<u>,259</u>	<u>3,861</u>
<u>tipo</u>	<u>,439</u>	<u>,663</u>	<u>,043</u>	<u>23,297</u>
<u>tiempot</u>	<u>-,060</u>	<u>,875</u>	<u>,303</u>	<u>3,297</u>

No siendo significativo, ni con valores Beta para ningún antipsicótico.

La regresión para HDL colesterol, con una R cuadrada ajustada por -0.60.

Cuadro 6. RELACION ENTRE TIPO Y TIEMPO DE USO DE ANTISPICOTICO CON VALORES DE HDL COLESTEROL

Model	Standardized Coefficients		Collinearity Statistics	
	Beta	Sig.	Tolerance	VIF
<u>1 (Constant)</u>		<u>,025</u>		
<u>haloperidol 1</u>	<u>,653</u>	<u>,545</u>	<u>,040</u>	<u>25,086</u>
<u>olanzapina 2</u>	<u>-,085</u>	<u>,789</u>	<u>,450</u>	<u>2,221</u>
<u>quetiapina 3</u>	<u>,010</u>	<u>,973</u>	<u>,555</u>	<u>1,803</u>
<u>risperidona 4</u>	<u>-,101</u>	<u>,714</u>	<u>,599</u>	<u>1,668</u>
<u>trifluoperazina 5</u>	<u>,271</u>	<u>,593</u>	<u>,179</u>	<u>5,578</u>
<u>ziprasidona 6</u>	<u>,152</u>	<u>,670</u>	<u>,362</u>	<u>2,760</u>
<u>decanoato de halo 7</u>	<u>,185</u>	<u>,660</u>	<u>,259</u>	<u>3,861</u>
<u>tipo</u>	<u>-1,188</u>	<u>,260</u>	<u>,043</u>	<u>23,297</u>
<u>tiempot</u>	<u>-,132</u>	<u>,735</u>	<u>,303</u>	<u>3,297</u>

No se encontró significancia para ninguna de las variables dependientes, el coeficiente Beta para haloperidol fue de 653.

Cuadro 7. RELACION ENTRE TIPO Y TIEMPO DE USO DE ANTISPICOTICO CON LOS NIVELES DE GLUCOSA

Model	Standardized Coefficients		Collinearity Statistics	
	Beta	Sig.	Tolerance	VIF
<u>1 (Constant)</u>		<u>,204</u>		
<u>haloperidol 1</u>	<u>-1,576</u>	<u>,046</u>	<u>,040</u>	<u>25,086</u>
<u>olanzapina 2</u>	<u>,217</u>	<u>,328</u>	<u>,450</u>	<u>2,221</u>
<u>quetiapina 3</u>	<u>,186</u>	<u>,354</u>	<u>,555</u>	<u>1,803</u>
<u>risperidona 4</u>	<u>,119</u>	<u>,534</u>	<u>,599</u>	<u>1,668</u>
<u>trifluoperazina 5</u>	<u>-1,207</u>	<u>,003</u>	<u>,179</u>	<u>5,578</u>
<u>ziprasidona 6</u>	<u>,965</u>	<u>,001</u>	<u>,362</u>	<u>2,760</u>
<u>decanoato de halo 7</u>	<u>,039</u>	<u>,894</u>	<u>,259</u>	<u>3,861</u>
<u>tipo</u>	<u>1,966</u>	<u>,013</u>	<u>,043</u>	<u>23,297</u>
<u>tiempot</u>	<u>-,107</u>	<u>,689</u>	<u>,303</u>	<u>3,297</u>

Se observa que los antipsicóticos atípicos tienen coeficientes estandarizados Beta positivo, solo siendo significativo para ziprasidona, y para el tipo de antipsicótico.

Para la variable dependiente peso, se obtuvo una R cuadrada ajustada de 0.165

Cuadro 8. RELACION ENTRE TIPO Y TIEMPO DE USO DE ANTISPICOTICO CON EL PESO

<u>Model</u>	<u>Standardized Coefficients</u>		<u>Collinearity Statistics</u>	
	<u>Beta</u>	<u>Sig.</u>	<u>Tolerance</u>	<u>VIF</u>
<u>1 (Constant)</u>		<u>,404</u>		
<u>haloperidol 1</u>	<u>,194</u>	<u>,838</u>	<u>,040</u>	<u>25,086</u>
<u>olanzapina 2</u>	<u>,126</u>	<u>,657</u>	<u>,450</u>	<u>2,221</u>
<u>quetiapina 3</u>	<u>,106</u>	<u>,677</u>	<u>,555</u>	<u>1,803</u>
<u>risperidona 4</u>	<u>,009</u>	<u>,970</u>	<u>,599</u>	<u>1,668</u>
<u>trifluoperazina 5</u>	<u>-,215</u>	<u>,633</u>	<u>,179</u>	<u>5,578</u>
<u>ziprasidona 6</u>	<u>,166</u>	<u>,600</u>	<u>,362</u>	<u>2,760</u>
<u>decanoato de halo 7</u>	<u>,300</u>	<u>,426</u>	<u>,259</u>	<u>3,861</u>
<u>tipo</u>	<u>,502</u>	<u>,585</u>	<u>,043</u>	<u>23,297</u>
<u>tiempot</u>	<u>-,264</u>	<u>,448</u>	<u>,303</u>	<u>3,297</u>

No resultando significativo para ninguna variable.

Para la variable circunferencia abdominal se encuentra una R cuadrada ajustada de 0.017

Cuadro 9. RELACION ENTRE TIPO Y TIEMPO DE USO DE ANTISPICOTICO CON CIRCUNFERENCIA ABDOMINAL

Model	Standardized Coefficients		Collinearity Statistics	
	Beta	Sig.	Tolerance	VIF
<u>1 (Constant)</u>		<u>,242</u>		
<u>haloperidol 1</u>	<u>,556</u>	<u>,592</u>	<u>,040</u>	<u>25,086</u>
<u>olanzapina 2</u>	<u>,035</u>	<u>,910</u>	<u>,450</u>	<u>2,221</u>
<u>quetiapina 3</u>	<u>-,067</u>	<u>,808</u>	<u>,555</u>	<u>1,803</u>
<u>risperidona 4</u>	<u>,157</u>	<u>,556</u>	<u>,599</u>	<u>1,668</u>
<u>trifluoperazina 5</u>	<u>-,104</u>	<u>,831</u>	<u>,179</u>	<u>5,578</u>
<u>ziprasidona 6</u>	<u>,000</u>	<u>,998</u>	<u>,362</u>	<u>2,760</u>
<u>decanoato de halo 7</u>	<u>,223</u>	<u>,583</u>	<u>,259</u>	<u>3,861</u>
<u>tipo</u>	<u>,142</u>	<u>,887</u>	<u>,043</u>	<u>23,297</u>
<u>tiempot</u>	<u>-,441</u>	<u>,248</u>	<u>,303</u>	<u>3,297</u>

No siendo significativa ninguna variable.

El modelo para síndrome metabólico con una R cuadrada ajustada es 0.5

Cuadro 10. RELACION ENTRE TIPO Y TIEMPO DE USO DE ANTISPICOTICO CON LA PRESENCIA DE SINDROME METABOLICO

<u>Model</u>	<u>Standardized</u>	<u>Sig.</u>	<u>Collinearity</u>	
	<u>Coefficients</u>		<u>Tolerance</u>	<u>VIF</u>
	<u>Beta</u>			
<u>1</u>				
<u>(Constant)</u>		<u>,023</u>		
<u>haloperidol 1</u>	<u>-,796</u>	<u>,270</u>	<u>,040</u>	<u>25,086</u>
<u>olanzapina 2</u>	<u>,343</u>	<u>,118</u>	<u>,450</u>	<u>2,221</u>
<u>quetiapina 3</u>	<u>,178</u>	<u>,355</u>	<u>,555</u>	<u>1,803</u>
<u>risperidona 4</u>	<u>,152</u>	<u>,409</u>	<u>,599</u>	<u>1,668</u>
<u>trifluoperazina</u>	<u>-,787</u>	<u>,030</u>	<u>,179</u>	<u>5,578</u>
<u>5</u>				
<u>ziprasidona 6</u>	<u>,272</u>	<u>,257</u>	<u>,362</u>	<u>2,760</u>
<u>decanoato de</u>	<u>-,204</u>	<u>,466</u>	<u>,259</u>	<u>3,861</u>
<u>halo 7</u>				
<u>tipo</u>	<u>1,606</u>	<u>,030</u>	<u>,043</u>	<u>23,297</u>
<u>tiempot</u>	<u>,140</u>	<u>,586</u>	<u>,303</u>	<u>3,297</u>

Siendo significativo para trifluoperazina con coeficiente beta de -0.78 y el tipo de antipsicótico

Por lo que se realiza un análisis ANOVA para ver las diferencias entre los antipsicóticos agrupados por tipo.

Cuadro 11. DIFERENCIAS ENTRE GRUPOS DE ANTIPSICOTICOS EN RELACION A FACTORES DE RIESGO

<u>Variable Dependiente</u>	<u>tipo</u>	<u>Modelo</u>	<u>Tipo</u>	<u>Diferencia de promedios</u>	<u>Sig</u>
<u>triglicéridos (mmol/ml)</u>	<u>Bonferroni</u>	<u>0</u>	<u>tipicos</u>	<u>24,583</u>	<u>,642</u>
			<u>atipicos</u>	<u>36,186*</u>	<u>,002</u>
			<u>ambos</u>	<u>15,013</u>	<u>,745</u>
		<u>atipicos</u>	<u>0</u>	<u>36,186*</u>	<u>,002</u>
			<u>tipicos</u>	<u>-11,603</u>	<u>1,000</u>
			<u>ambos</u>	<u>21,173*</u>	<u>,003</u>
<u>Hipertensión</u>	<u>Bonferroni</u>	<u>0</u>	<u>tipicos</u>	<u>,333</u>	<u>,881</u>
			<u>atipicos</u>	<u>,474*</u>	<u>,009</u>
			<u>ambos</u>	<u>,263</u>	<u>,449</u>
<u>Colesterol DL</u>	<u>Bonferroni</u>	<u>0</u>	<u>tipicos</u>	<u>-4,167</u>	<u>1,000</u>
			<u>atipicos</u>	<u>-10,679*</u>	<u>,017</u>
			<u>ambos</u>	<u>-5,391</u>	<u>,753</u>
<u>Glucosa mg/dl</u>	<u>Bonferroni</u>	<u>ambos</u>	<u>0</u>	<u>-1,545</u>	<u>1,000</u>
			<u>tipicos</u>	<u>2,455</u>	<u>1,000</u>
			<u>atipicos</u>	<u>16,327*</u>	<u>,004</u>
<u>peso</u>	<u>Bonferroni</u>	<u>ambos</u>	<u>0</u>	<u>-2,922</u>	<u>,946</u>
			<u>tipicos</u>	<u>,161</u>	<u>1,000</u>
			<u>atipicos</u>	<u>9,867*</u>	<u>,010</u>
<u>circunferencia abdominal</u>	<u>Bonferroni</u>	<u>ambos</u>	<u>0</u>	<u>-,404*</u>	<u>,000</u>
			<u>tipicos</u>	<u>,263</u>	<u>,861</u>
			<u>atipicos</u>	<u>,577*</u>	<u>,000</u>
<u>P &lt; 0.05</u>					

Se observa que la diferencia en todos los grupos es el conjunto de antipsicóticos atípicos y cuando se usan ambos tipos se relaciona con el nivel de triglicéridos también.

Se muestran las curvas de los promedios marginales estimados y podemos observar que los antipsicóticos, reflejan lo que se obtuvo en la Beta estandarizada para cada contrastes.

## 9. DISCUSION.

La lucha de la medicina contra los padecimientos psiquiátricos de diversa índole ha sido larga y difícil. En especial, el desafío de los trastornos psicóticos, en la era moderna, se ha enfrentado con mayor éxito desde el advenimiento de los primeros fármacos antipsicóticos, también llamados “típicos” cuyo uso, termino por modificar enorme y favorablemente las condiciones de vida del numeroso grupo de pacientes aquejados de síntomas psicóticos de todo el mundo. Fueron estos medicamentos quienes al incidir principalmente sobre los síntomas psicóticos “productivos” les permitieron abandonar su confinamiento en grandes y sombríos manicomios para volver a casa, al lado de sus seres queridos, para ser tratados más humanamente.

Sin embargo el escaso efecto de estos primeros medicamentos sobre los llamados síntomas “negativos” de su enfermedad a más de la complicada naturaleza de sus efectos colaterales entre los que contaban síntomas extrapiramidales y disquinesias agudas y tardías, pronto menoscabó el entusiasmo inicial de su alivio.

Posteriormente, a partir de los años 80s, hicieron su aparición los antipsicóticos de segunda generación entonces llamados atípicos para diferenciarlos de los primeros. Ciertamente, estos medicamentos parecieron resolver más favorablemente tanto los síntomas “positivos” como los síntomas “negativos” de la enfermedad, con la enorme ventaja de que causaban menos efectos colaterales indeseables.

Volvía entonces a renacer una real posibilidad de mejorar a este numeroso grupo de pacientes alucinatorio-delirantes de diversa índole. Todavía más la esperanza y los buenos resultados que se lograron con su aplicación, más la baja incidencia de efectos colaterales de consideración, alentó su uso para que se ensayaran en otro tipo de trastornos mentales, no precisamente de índole psicótico como el enorme grupo de las demencias con disrupción conductual, los trastornos de ansiedad, con o sin depresión y aun en los trastornos de conducta con impulsividad.

Sin embargo durante los últimos años, en diversas partes, se han venido reportando con el uso de estos antipsicóticos una serie de modificaciones metabólicas de diversa naturaleza: obesidad mórbida con especial énfasis en la acumulación de grasa visceral central con un aumento del perímetro abdominal; elevación de la cifra de tensión arterial por arriba de la normal; dislipidemia a expensas de hipertrigliceridemia con disminución del colesterol protector; diversos grados de hiperglucemia que desde cifras de intolerancia a los carbohidratos hasta los que diagnostican diabetes mellitus 2 principalmente y aun eventos agudos de cetosis e hiperosmolaridad.

Como se comprenderá fácilmente todos estas condiciones morbosas conocidas en grupo como un “síndrome metabólico” según la ATP III. Están preocupando enormemente a la comunidad médica estudiosa del problema en razón al considerable incremento en la morbimortalidad con diversos desenlaces en los pacientes aquejados con trastornos mentales que requieren del uso de antipsicóticos.

De esta manera, ante la ausencia total de reportes en nuestro medio al respecto del problema mencionado, nosotros quisimos conocer la prevalencia de las diversas expresiones clínicas y de laboratorio de este “síndrome metabólico” en los pacientes

hospitalizados durante el periodo de tiempo y en las condiciones de trabajo informados.

Se reclutaron 122 pacientes hospitalizados en el Hospital Psiquiátrico "Morelos" del Instituto Mexicano del Seguro Social de los cuales 45.1% (N=55) eran hombres y 54.9% (N=67) mujeres.

Encontrando que el antipsicótico más utilizado fue el haloperidol en 48 y 43% de los hombres y mujeres respectivamente y en segundo lugar olanzapina en 30 y 38% de los hombres y mujeres, observando que aún se siguen utilizando más el antipsicótico típico, sin embargo el segundo es uno de los medicamentos que más causa efectos metabólicos.

Los niveles promedio de triglicéridos se encontró en el límite superior, y los niveles de colesterol se encuentran muy por debajo de 200 mg/dl, las mujeres presentaron una elevada prevalencia de hipertensión arterial del 37% superando a los hombres, finalmente el 31 % de los pacientes presentan síndrome metabólico. Entonces vemos que un tercio de la población estudiada presenta factores cardiovasculares importantes integrando síndrome metabólico, esta situación, los pone en riesgo de incrementar la comorbilidad que presentan estos pacientes con enfermedades médicas.

No se encontró diferencias entre hombres y mujeres en la presentación de las variables biológicas medidas analizando por una T de student de muestras pareadas, por lo que todos los análisis posteriores no se separaron por sexo.

El diagnóstico más frecuente fue esquizofrenia paranoide en 17.3% y trastornos adaptativos en el 11.8% de los casos. Esto se puede deber al amplio número de diagnósticos utilizados lo cual hace que los porcentajes se pulvericen.

En cuanto al uso de antipsicóticos observamos que los más usados fueron risperidona, haloperidol, olanzapina y quetiapina en el respectivo orden, cuando se agruparon por tipo obtuvimos que el 40.9% de los pacientes usaron durante su enfermedad solo atípicos y el 40.9% típicos y atípicos combinados, solo el 4.7% uso antipsicótico típicos. Esto nos llevaría a pensar que el uso de atípicos está presente en casi todos los pacientes, lo cual resulta obvio por la seguridad de los mismos sin embargo como se mencionó previamente esto puede contribuir a la presencia de síndrome metabólico. Tal situación nos dio también una desventaja en el análisis de resultados por grupo, ya que el que el número de pacientes que solo habían usado antipsicótico típico era muy bajo, y el hecho de usar ambos tipos de antipsicótico funciona en este caso como variable confusora ya que no pudimos establecer una relación específica con un medicamento y la presencia de factores de riesgo metabólico. Pero por otro lado nos permite hipotetizar que la combinación de ambos tipos de antipsicóticos, típicos y atípicos puede incrementar los factores de riesgo metabólico.

Cuando se analizaron las regresiones lineales encontramos que los antipsicóticos aislados explican en poco las variables metabólicas, Se realizó una regresión lineal para los valores de triglicéridos y los antipsicóticos, obteniendo para el modelo una R cuadrada ajustada de 0.392 esto quiere decir que el cambio en los niveles de triglicéridos son explicados en el 39% por el uso de antipsicóticos. Siendo explicado mayormente por el uso de risperidona y el grupo de antipsicótico (típico, atípico o

ambos), en el caso de la hipertensión arterial no se encuentra relación con algún antipsicótico, lo mismo observamos para los valores de HDL colesterol. Para las variables peso y circunferencia abdominal no se encontró ninguna correlación. En los casos de niveles de glucosa vemos que existe una relación estadísticamente significativa para trifluoperazina, ziprasidona así como el grupo de antipsicótico. Esto se puede deber a la diferencia entre el número de pacientes para cada tipo de antipsicótico, sin embargo vemos que el hecho de que tomen solo típicos, atípico o ambos si marca una diferencia en los factores de riesgo

La presencia de síndrome metabólico está relacionada con el tipo de antipsicótico de forma agrupada que se usa; por lo que se realizó una prueba ANOVA en donde vemos que aquellos sujetos que utilizaron antipsicóticos atípicos o típicos más atípicos presentaron diferencias importantes en los niveles de triglicéridos, presencia de hipertensión y cuando se reportan las diferencias con niveles de colesterol, glucosa, peso, circunferencia abdominal y síndrome metabólico el uso de antipsicóticos atípicos son determinantes

De lo anterior podemos corroborar que los antipsicóticos atípicos están estrechamente relacionados con alteraciones metabólicas y la aparición de síndrome metabólico, sin embargo no establecimos una relación con algún tipo en específico.

## 10. CONCLUSIONES

En nuestro medio, este primer acercamiento se encontró que en los pacientes hospitalizados en el Hospital Regional Psiquiátrico Morelos del Instituto Mexicano del Seguro Social con diversos trastornos mentales en los que se utilizaron fármacos antipsicóticos, existe la presencia de las diversas modificaciones metabólicas conocida como “síndrome metabólico” con una mayor frecuencia que la reportada para la población general como se ha venido refiriendo en diversas investigaciones en varias partes del mundo.

Estas modificaciones metabólicas sistémicas en conjunto se encontraron presentes significativamente independientemente del diagnóstico psiquiátrico establecido al ingreso.

Los factores de riesgo mayor, hipertrigliceridemia, nivel bajo de colesterol HDL protector, Hipertensión arterial sistémica, hiperglucemia y obesidad mórbida de distribución central, estuvieron presentes también en nuestra población investigada como se ha informado por diversos estudios del tema en otros lugares.

Resultaría de esperar entonces, encontrar en nuestro grupo de pacientes psiquiátricos de nuestro medio un notable aumento en su morbimortalidad por diversos padecimientos pero mucho mayor que en la población general que deberá corroborarse con posteriores investigaciones de seguimiento a largo plazo.

Encontramos que el grupo de pacientes que solo ha utilizado antipsicóticos atípicos tiene una relación directa con la mayoría de las variables biológicas sobre todo la presencia de síndrome metabólico, niveles de glucosa, circunferencia abdominal y peso correspondiendo a los datos reportados en la literatura, sin embargo no se pudo corroborar en antipsicóticos por separado, únicamente en risperidona la cual se encuentra con una directa relación con el aumento en los niveles de triglicéridos.

Por ahora y en tanto se encaminan nuevas investigaciones al entendimiento de estos planteamientos derivados de la interacción metabólica y el uso de medicamentos antipsicóticos en pacientes con trastornos mentales, recomendamos utilizar los niveles de prevención inicial como dietas sanas, la práctica de actividad física y el mantenimiento de peso optimo a más de diagnosticar tempranamente hipertensión arterial, las dislipidemias diversas y el síndrome hipoglucémico como medidas prioritarias que nos lleven a disminuir e impactar favorablemente la morbimortalidad que existe en este importante grupo de pacientes psiquiátricos que son tratados con fármacos antipsicóticos.

## Referencias.

1. Alberti KG, Zimmet P. The metabolic syndrome--a new worldwide definition. *Lancet*. 2005 Sep 24-30;366(9491):1059-62.
2. Pineda CA. Síndrome metabólico: definición, historia, criterios. *Colomb Med*. 2008; 39: 96-106
3. De Leon O. Síndrome metabólico, esquizofrenia y tratamiento antipsicótico. *Revista Médica De Panamá* 2004, 29: (40-45)
4. International Diabetes Federation. The IDF consensus worldwide definition of the metabolic syndrome. Bruselas 2005
5. Instituto Nacional De Salud Pública. Encuesta nacional de salud y nutrición 2006. Resultados nacionales: instituto nacional de salud pública-secretaría de salud, 2007
6. Instituto Nacional De Salud Pública. Encuesta nacional de salud y nutrición 2006. Resultados por entidad federativa, distrito federal. Cuernavaca, México: instituto nacional de salud pública-secretaría de salud, 2007
7. Borges G, Medina-Mora M, Wang P, Lara C., Berglund P, Walters. Treatment and adequacy of treatment of mental disorders among respondents to the Mexico national comorbidity survey. *Am J Psychiatry* 2006 163: 1371-1378
8. Allison D, Newcomer JW, Dunn A, Blumenthal J, Fabricatore AN, Daumit G. Et Al. Obesity among those with mental disorders a national institute of mental health meeting report. *Am J Prev Med* 2009;36(4):341–350)

9. Joffre-Velázquez V, Garcia-Maldonado G, Saldivar-Gonzalez H, Lin-Ochoa D, Sosa Herrera J. Enfermedad psiquiátrica y síndrome metabólico. *Rev Med Hosp Gen Mex* 2009; 72 (1): 41-49
10. Fadel D, Barman R, Plotquin Y, Azaretzky M, Serra H. Los antipsicóticos y su influencia en la generación del síndrome metabólico y de cardiopatías. *Psicofarmacología*. 2005; 5:32. 27-33
11. Romero CE. El síndrome metabólico. *Revmedurug*. 2006; 22: 108-121
12. Rojas P, Poblete C, Orellana X, Rouliez K, Liberman C. Alteraciones metabólicas asociadas al uso de terapia antipsicótica. *Rev Méd Chile* 2009; 137: 106-114
13. Borges G, Benjet C, Medina-Mora ME, Miller M. Body mass index and its relationship to mental disorders in the mexican adolescent. *Mental health survey*. *Salud Pública Mex* 2010;52:103-110.
14. Scott KM, Medina-Mora ME, Oakley-Browne MA, Ormel J, Villa-Posada J, Simon G. Et Al. Obesity and mental disorders in the general population: results from the world mental health surveys. *Int J Obes (Lond)*. 2008 Jan;32(1):192-200.
15. Rodríguez-Artalejo F, Baca E, Esmatjes E, Merino-Torres JF, Monereo S, Moreno B. Et Al. Valoración y control del riesgo metabólico y cardiovascular en los pacientes con esquizofrenia. *Med Clin (Barc)*. 2006;127(14):542-8

16. Antunez B. Efectos de los psicofármacos sobre el metabolismo de la glucosa.  
Consultado El 22 Octubre 2010. Disponible En:  
[Www.Sciens.Com.Ar/Articulos/Numero23-Nota03.Pdf](http://Www.Sciens.Com.Ar/Articulos/Numero23-Nota03.Pdf)
  
17. García-Anaya M, Apiquian R, Fresan A. Los antipsicóticos atípicos una revisión.  
Salud Mental. 2001. 24 (05). 37-43
  
18. Bolaños-Rios P, Rodriguez-Cabrera R. Influencia de los psicofármacos en el peso corporal. Trastornos De La Conducta Alimentaria. 2008; 8 .813-832