



**Universidad Nacional Autónoma de México.  
Departamento de Psicología Médica, Psiquiatría y Salud Mental.  
Facultad de Medicina.**

**Instituto Nacional de Psiquiatría Ramón de la Fuente Muñiz.  
Departamento de Enseñanza.**

Tesis para obtener el grado de especialista en psiquiatría.

**Comparación de dos grupos de pacientes con trastorno psicótico  
de acuerdo a las alteraciones en la glucosa.**

Presenta:

**Dra. Maritza Martínez Vera R4P**

Tutor Teórico:

**Dr. Gerardo Heinze Martin.**

Director General del INPRF.

Tutor Metodológico:

**Dra. Ana Fresán Orellana.**

Subdirección de Investigaciones clínicas. INPRF.



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.



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 Temático

	Pág.
<b>I. Resumen.....</b>	<b>1</b>
<b>II. Introducción.....</b>	<b>2</b>
<b>III. Antecedentes.....</b>	<b>3</b>
Clasificación de los trastornos psicóticos.....	3
Esquizofrenia.....	4
Fenomenología de la esquizofrenia.....	4
Etiología.....	9
Definición y clasificación actual de la esquizofrenia.....	13
Subtipos de la esquizofrenia.....	19
Prevalencia de la esquizofrenia.....	21
Otros trastornos psicóticos.....	23
Tratamiento farmacológico de la esquizofrenia.....	25
Mecanismo de acción.....	26
Perfil farmacológico de los antipsicóticos.....	29
Efectos secundarios de los antipsicóticos.....	31
Síndrome metabólico.....	31
Obesidad.....	34
Metabolismo de los carbohidratos durante la administración de los antipsicóticos.....	38
Alteraciones en el metabolismo de la glucosa y antipsicótico.....	38
Alteración de la glucosa en pacientes tratados con antipsicótico...	39
<b>IV. Justificación.....</b>	<b>42</b>
<b>V. Planteamiento del problema.....</b>	<b>43</b>
<b>VI. Objetivos.....</b>	<b>44</b>
Objetivos generales.....	44
Objetivos específicos.....	44
<b>VII. Hipótesis.....</b>	<b>45</b>
Hipótesis general.....	45

	Hipótesis específicas.....	45
<b>VIII.</b>	<b>Metodología.....</b>	<b>46</b>
	Diseño del estudio.....	46
	Población.....	46
	Criterios de Inclusión.....	46
	Criterios de exclusión.....	46
	Definición conceptual, operacional de las principales variables del estudio .....	47
<b>IX.</b>	<b>Instrumentos utilizados.....</b>	<b>48</b>
<b>X.</b>	<b>Procedimiento .....</b>	<b>49</b>
<b>XI.</b>	<b>Análisis estadístico.....</b>	<b>50</b>
<b>XII</b>	<b>Resultados.....</b>	<b>51</b>
<b>XII.</b>	<b>Discusión.....</b>	<b>57</b>
	Limitaciones del estudio.....	59
<b>XIII.</b>	<b>Conclusiones.....</b>	<b>61</b>
<b>XIV.</b>	<b>Referencias bibliográficas.....</b>	<b>62</b>
<b>XV.</b>	<b>Anexo.....</b>	<b>74</b>

## **Introducción**

Antes del inicio de la era farmacológica, ya se tenía conocimiento que los pacientes con trastorno psicótico y en particular la esquizofrenia tienen una incidencia más grande de enfermedades metabólicas entre las cuales incluye alteración en la glucosa y cardiovasculares; con el uso de antipsicóticos y en particular con el surgimiento de los antipsicóticos atípicos, esta incidencia ha aumentado.

La incidencia de obesidad, diabetes mellitus y síndrome metabólico ha incrementado; aumentando la morbi-mortalidad en estos pacientes. Los mecanismos aún no se conocen exactamente, se ha observado que influyen múltiples factores por lo que es imperativo iniciar una evaluación regular y constante de los parámetros metabólicos en nuestros pacientes. Esto es reintegrar la medicina de enlace dentro de nuestra práctica psiquiátrica.

Esta tesis es el inicio de la evaluación de la alteración en los niveles de glucosa. Se presentan los resultados de los pacientes que acuden a la clínica de esquizofrenia de manera regular. El objetivo a largo plazo de evaluar a la totalidad de los pacientes de la clínica de esquizofrenia, con la intención de seguir mejorando en el tratamiento integral del paciente y mejorar su bienestar global.

## Resumen

Los pacientes con esquizofrenia tienen mayor riesgo a la diabetes mellitus y en la incidencia de las nuevas apariciones puede estar incrementándose con el uso de algunos antipsicóticos principalmente atípicos.

**Método:** Se compararon los niveles de glucosa periférica en ayuna, con antecedentes heredo-familiares, comorbilidad médica y el tipo de antipsicótico que tomaban y se buscaron diferencias entre grupos.

**Resultados:** De los 125 pacientes, el 86% (n=108) contaban con algún tipo de esquizofrenia, el 60.8% (n=75) tomaba antipsicótico atípico. El 39.4% (n=48) de la muestra presentó comorbilidad médica: Obesidad fue una de las principales con 20.8%,(n=26) seguido de las enfermedades cardíacas y diabetes. Sólo el 17.6% (n=22) presentaron alteración en la glucosa  $\geq 110$ mg/dl. El promedio de la glucosa en ayuna entre pacientes con y sin comorbilidad médica fueron similares con una  $P=0.62$ . Hallazgos similares se encontraron al analizar niveles de glucosa de cuerdo con la presencia o ausencia de diabetes u obesidad con una  $p=0.18$  y al comparar los niveles de glucosa con presencia o ausencia de antecedentes heredo-familiares de diabetes y obesidad no se encontró diferencia estadística ni al comparar los pacientes que toman antipsicótico del grupo de alto riesgo y la alteración en la glucosa.

**Conclusiones.** Tales resultados sugieren la presencia de otros factores a tomar en consideración que pudieran estar influyendo en la alteración y metabolismo de la glucosa.

## ANTECEDENTES

### *Clasificación de los trastornos psicóticos*

Los trastornos mentales y del comportamiento se están convirtiendo en un problema de salud pública cada vez más grave, lo que representa un alto costo económico y social, directo e indirecto, para el enfermo, la familia y la sociedad en general.

Los Trastornos Psicóticos son una categoría de enfermedades mentales que abarcan un gran número de sub-categorías y se caracterizan en su conjunto por la presencia de psicosis. Dentro del grupo de los trastornos psicóticos se encuentra: *Esquizofrenia*, (es el trastorno psicótico más clásico y común que identifica a este grupo), *trastorno esquizofreniforme*, *trastorno psicótico breve*, *trastorno delirante* y *el trastorno esquizoaectivo* (DSM IV TR).



## *Esquizofrenia*

- **Fenomenología de la esquizofrenia**

En 1860, Agustín Morel utilizó por primera vez el término de “dementia precoz”, en sus publicaciones “Tratado de las enfermedades mentales”, describió el caso de un joven de estatura baja pensó que el sentimiento que le producía su falta de crecimiento ocasionó que el paciente evitara la compañía de otros y que por ello tuviese una regresión que lo hizo volverse introspectivo, taciturno y tímido. Sus facultades psíquicas quedaron estancadas, su memoria de hechos recientes se tornó deficiente. Prácticamente olvidó lo que antes había aprendido. Antes del padecimiento aquel niño había sido el primero en su clase. Tenía el antecedente de una madre que había presentado cuadros psicóticos". Morel que defendía la teoría de la degeneración concibió la afección del muchacho como una consecuencia heredo-biológica degenerativa y llamó al estado del paciente como "demence precoceé". Morel interpretó esta desorganización de la personalidad como una detención del desarrollo que debería agruparse, junto con la debilidad mental, entre las variantes de la degeneración intelectual, física y moral que resultan de factores hereditarios.

En el año 1871, Edwald Hecker describió la hebefrenia “parafrenia Hebética”. Describió la entidad. Los rasgos característicos de la hebefrenia son: su aparición ligada a la pubertad, su aparición cambiante (melancolía, manía, confusión), la rápida evolución del padecimiento que termina en un debilitamiento psíquico y una forma característica de deterioro final. “Una propensión marcada a desviarse en la manera normal de hablar, escribir, alteración en el lenguaje, hablar y escribir una jerga extraña”.

En 1874, Ludwing Kahlbaum describió la catatonía “demencia de tensión”, estableciendo tres síntomas que describían la enfermedad: La melancolía; representa la última consecuencia de un contacto prolongado con circunstancias penosas. La manía y el estado estuporoso asociado a flexibilidad cética. "Estado en el cual el paciente se sienta tranquilamente o mudo por completo, inmóvil, sin que nada lo haga cambiar de posición, con el aspecto de estar absorto en la contemplación de un objeto, con los ojos fijos en un punto distante y sin ninguna volición aparente, ni reacción ante los estímulos sensoriales". Kahlbaum supuso que la catatonía era el síntoma de una enfermedad de la estructura cerebral.

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

Kraepelin en las sucesivas ediciones de su Tratado de las Enfermedades Mentales (1890-1907) incluyó bajo el nombre “dementia praecox” las aportaciones clínicas de Morel, Hecker y Kahlbaum e identificó como rasgos característicos de la enfermedad a la progresiva evolución hacia un estado de debilitamiento psíquico y a las profundas alteraciones de la afectividad. Kraepelin distinguía los tres desórdenes que habían aparecido aislados: La hebefrenia, la catatonía y la paranoide, que compartían una característica común “la pérdida de las conexiones de la vida psíquica. Estos tres desórdenes, pensó, tenían una causa única, por sus características en común: aparición en un periodo temprano de la vida y un desarrollo progresivo de la afección hasta llegar

a alcanzarse un estado demencial. Tuvo entonces que diferenciar su demencia precoz no sólo de la enfermedad de Alzheimer, sino también de la enfermedad maniaco-depresiva, como se denominaba al trastorno bipolar.

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

En el año 1906 Meyer, a quien se le considera como el puente entre la psiquiatría Europea y Americana, propuso que la demencia precoz no era una entidad patológica, sino una reacción que se desarrolla en ciertas personalidades como resultado de una dificultad progresiva para adaptarse, "el cúmulo de hábitos defectuosos de reacción conduce a un deterioro de dichos hábitos". El concepto de esquizofrenia de Meyer ha contribuido mucho a eliminar la dicotomía artificial que se ha dado entre la mente y el cuerpo así como a establecer el concepto de que el trastorno mental es una función de la conducta biológica.

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

Consideró que era un error la definición de demencia, ya que las reacciones psicológicas del enfermo eran muy complejas, para siquiera compararlas con los retrasados mentales

o los pacientes demenciados. Pensó que la enfermedad era un estado inarmónico y una división de la mente.

Bleuler clasificó los síntomas de la esquizofrenia en **primarios** (*autismo, alteración de las asociaciones del pensamiento, ambivalencia y aplanamiento afectivo*) y **secundarios** (alucinaciones e ideas delirantes). Propuso que los síntomas primarios se relacionaban con causas orgánicas, mientras que los síntomas secundarios eran atribuidos a las alteraciones psicológicas.

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

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

En 1918, la Asociación Psiquiátrica Americana dio a conocer un listado de 22 padecimientos con el intento de organizar la especialidad. En 1935 se produce el "Standart Classification", a la que surgieron tres nuevas clasificaciones que compitieron con la anterior. Para 1948 la OMS publicó el ICD-6 pero dado la poco satisfactoria sección de padecimientos psiquiátricos, la APA propuso su clasificación, originándose en 1952 el DSM-I, donde se pudo observar la influencia de la psicobiología de Meyer al describir los trastornos mentales como reacciones de la personalidad a factores sociales

y biológicos. Varios síndromes, incluyendo la esquizofrenia, se presentaron de manera vaga a diferencia de la tendencia europea que definía claramente entidades nosológicas.

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

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

En 1975, Strauss propuso que existían dos tipos diferentes, los que presentaban sintomatología positiva (ideas delirantes y alucinaciones) y los que presentaban sintomatología negativa (aplanamiento afectivo, abulia, etc).

En 1980 Timothy Crow propuso un modelo bidimensional para la esquizofrenia: los tipos I caracterizado por síntomas positivos (alucinaciones, delirios, trastornos de la forma del pensamiento y alteraciones de la conducta), mientras que el tipo II predominio de los síntomas negativos (pobreza en el pensamiento, afecto aplanado, disminución de la actividad voluntaria).

Liddle en 1984 propone un modelo tridimensional para la esquizofrenia basada en la observación de la clínica de la evolución de los síntomas durante la fase de la estabilización clínica y en el mal funcionamiento de algunas estructuras.

La división en dos subtipos ha sido muy provechosa, principalmente en las áreas de investigación, atención y tratamiento; sin embargo, es importante recordar que con fines

de casuística, el registro corresponde a los tipos clínicos kraepelinianos que se mencionaron anteriormente.

- **Etiología**

### ***Teorías***

#### *Teoría dopaminérgica*

Una de las aportaciones más importantes relacionadas con la etiología de la esquizofrenia ha sido la hipótesis dopaminérgica, la cual en sus inicios, postuló el incremento de la actividad dopaminérgica cerebral de la vía mesolímbica. Posteriormente, con base en esta teoría se sugirió la existencia de una regulación diferencial en las proyecciones dopaminérgicas cerebrales en donde se presentaba una disminución del tono cortical de la función dopaminérgica, especialmente en la corteza prefrontal, lo cual puede estar relacionado con una relativa hiperactividad en las estructuras subcorticales (Davis, 1991). En el campo clínico, dicha actividad hiperdopaminérgica se ha asociado con la presencia de síntomas positivos (estructuras subcorticales, con un mayor involucramiento de la dopamina límbica que la dopamina estriatal), y la actividad hipodopaminérgica con la presencia de síntomas negativos (estructuras prefrontales) (Pycock, 1980).

#### *Teoría del neurodesarrollo*

La versión contemporánea de la hipótesis del neurodesarrollo en la esquizofrenia, se consolida en los años 80 con la hipótesis propuesta por Murray, Lewis y Weinberger

propuso la esquizofrenia como “un trastorno del neurodesarrollo en el cual una lesión cerebral de edades muy tempranas de la vida interactúa con ciertos factores madurativos que ocurren más tarde”. Hablaría de una lesión que permanece clínicamente “silente” hasta que el proceso de desarrollo y maduración normal “conecta” las estructuras cerebrales afectadas por la lesión (Marenco, Weinberger, 2000).

El modelo teórico que explica la presencia de un trastorno del neurodesarrollo (probablemente genético), que interactúa o no con lesiones producidas en un período específico del desarrollo cerebral del desarrollo cerebral causada por diferentes noxas (tóxicos, virus, complicaciones obstétricas, experiencia) y cuya expresión de la vida posnatal, la constituyen los diferentes síntomas de la enfermedad.

Los hallazgos más evidentes que nos llevan a sugerir este modelo de neurodesarrollo en la etiología de la esquizofrenia son:

1. Alteraciones en el tamaño de los ventrículos cerebrales que podrían establecerse antes de la enfermedad y no son progresivas.
2. Alteraciones de la citoarquitectura en diversas áreas cerebrales y la ausencia de gliosis, lo cual sugiere un origen embrionario de las anormalidades cerebrales. Se ha observado alteraciones de las células piramidales, en la organización de las columnas neuronales y de las agrupaciones neuronales, ectopias celulares (neuronas que se detuvieron antes de tiempo en su proceso de migración y quedaron en capas que no le corresponden, con todos los defectos a nivel de conexión que esto conlleva) y ausencia o disminución de grupos neuronales en algunas regiones corticales. Las regiones más

frecuentes comprometidas: área prefrontal, corteza entorrinal, región mesial temporal, el lóbulo temporal, amígdala, hipocampo y el sistema límbico.

Desde el punto de vista neurobiológico estas alteraciones se comportan como lesiones estáticas que no progresan (en sentido anatómico) pero producen déficits funcionales que progresan de manera variable en diferentes etapas del desarrollo humano ante las exigencias y los Estresores de la vida posnatal.

3. Estudios in vivo, con Resonancia Magnética Protónica Espectroscópica, de la intensidad de la señal de N-acetilaspártato como marcador neuronal, nos sugieren la ausencia de reducción de dicha intensidad en la sustancia gris del cerebro. Ello nos sugiere que en el déficit cortical de algunos pacientes, intervienen los compartimentos neuronales y glial. Dicha situación elimina la posibilidad de un proceso neurodegenerativo en el cual existiría una disminución en el compartimento neuronal en relación con el glial. Por tanto, los hallazgos morfológicos, histológicos y funcionales sugieren una alteración de alguna de las capas del proceso de neurodesarrollo (regionalización del tubo neuronal, proliferación neuronal, migración, diferenciación y eliminación de neuronas, axones o conexiones sinápticas).

Existen otros hallazgos que sustentan estas teorías como: los déficits cognitivos y sociales en los pacientes esquizofrénicos pueden detectarse desde la infancia. Hay alteraciones motoras y diversas disfunciones en el ajuste social, en la personalidad previa, el área del lenguaje, sobre todo en el sexo masculino. Antecedentes de prematuridad, parto prolongado, hipoxia, distrés fetal; siendo el mecanismo



fisiopatológico una lesión neuronal de tipo isquémico o hipóxico, que ocasionaría las lesiones anatómicas cerebrales que se encuentra en la ventriculomegalia.

Las anomalías físicas menores asociadas a la edad de inicio temprana, anomalías en los dermatoglifos, mayores niveles de asimetría fluctuacional en los pacientes esquizofrénicos medida con caracteres dermatoglíficos. Estos son marcadores indirectos de una alteración en el proceso de formación del SNC en el primero y segundo trimestre de embarazo, ya que las estructuras dérmicas y el tejido nervioso provienen del tejido ectodérmico primitivo y se desarrollan inicialmente en los mismos periodos evolutivos

El modelo del neurodesarrollo postula que, al menos una parte de los esquizofrénicos tendrían un trastorno como resultado de una alteración producida durante el periodo del neurodesarrollo y cuyo origen sería genético, ambiental o por una combinación de ambos, dicha lesión temprana interactuaría con el proceso de maduración normal del cerebro, sobre todo en áreas corticales relacionadas con la respuesta a situaciones de estrés en el adulto, lo cual daría lugar a la aparición de los síntomas tras un pequeño periodo silente en la adolescencia tardía y en los adultos jóvenes (Staal W, Hulshoff HE 2000).

### *Teoría neurodegenerativa*

La presencia de anomalías tanto funcionales como estructurales mostrada en los estudios de neuroimagen del cerebro de pacientes con esquizofrenia sugieren que durante la evolución de la enfermedad puede existir un proceso neurodegenerativo como pérdida progresiva de la función neuronal, así mismo el carácter progresivo de la evolución, sugiere también la posibilidad de una afección neurodegenerativa. LA

esquizofrenia progresa desde un estado en gran medida asintomático anterior a la adolescencia a un estado prodrómico “excentricidad” e inicio de los síntomas negativos sutiles alrededor de los 20 años de edad. La fase activa de la enfermedad se inicia y continúa entre los veinte y cuarenta años con una evolución con altibajos cuando hay un tratamiento tras las recaídas, y porque el paciente ya no recupera de todo el mismo funcionamiento tras las recaídas o exacerbaciones agudas. Finalmente la enfermedad puede alcanzar un nivel en gran parte estable en el funcionamiento social pobre con síntomas negativos y negativos prominentes, con algunos altibajos, pero con un considerable descenso del nivel cognitivo.

- **Definición y clasificación actual de la esquizofrenia**

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

Los trastornos esquizofrénicos se caracterizan por distorsiones fundamentales y típicas de la percepción, del pensamiento y de las emociones, estas últimas en forma de embotamiento o falta de adecuación de las mismas. En general se conservan tanto la claridad de la conciencia como la capacidad intelectual, aunque con el paso del tiempo pueden presentarse déficit cognoscitivo. El enfermo cree que sus pensamientos, sentimientos y actos más íntimos son conocidos o compartidos por otros. (Garnica, 1998).

Otro sistema para clasificar esta enfermedad es el Manual Diagnóstico y Estadístico de los Trastornos Mentales (DSM IV), el cual establece que, la esquizofrenia es una

alteración que persiste durante por lo menos 6 meses e incluye por lo menos 1 mes de síntomas de la fase activa: ideas delirantes, alucinaciones, lenguaje desorganizado comportamiento gravemente desorganizado o catatónico y síntomas negativos.

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

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

Los síntomas pueden dividirse en dos categorías: Síntomas los positivos y negativos.

**Síntomas positivos:**

- Ideas delirantes
- Alucinaciones
- Lenguaje desorganizado
- Comportamiento gravemente desorganizado
- Comportamiento catatónico

## **Síntomas negativos**

- Aplanamiento afectivo
- Alogia
- Abulia

Los síntomas positivos parecen reflejar un exceso o distorsión de las funciones normales; los que incluyen: Distorsiones o exageraciones del pensamiento inferencial (ideas delirantes), la percepción (alucinaciones), el lenguaje y la comunicación (lenguaje desorganizado), y la organización del comportamiento (comportamiento gravemente desorganizado o catatónico) (Harold I. Kaplan 8ª.edición).

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

Las alucinaciones pueden ocurrir en cualquier modalidad sensorial (p. ej., auditivas, visuales, olfativas, gustativas y táctiles, pero las alucinaciones auditivas son, con

mucho, las más habituales y características de la esquizofrenia. Las alucinaciones auditivas son experimentadas generalmente como voces, ya sean conocidas o desconocidas, que son percibidas como distintas de los pensamientos de la propia persona. El contenido puede ser bastante variable, aunque son especialmente frecuentes las voces peyorativas o amenazantes.

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

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

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

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

Los síntomas negativos parecen reflejar una disminución o pérdida de las funciones normales que comprenden restricciones del ámbito y la intensidad de la expresión emocional (aplanamiento afectivo), de la fluidez y la productividad del pensamiento y el lenguaje (alogia), y del inicio del comportamiento dirigido a un objetivo (abulia).

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

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

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

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

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

Además de lo ya descrito, el sujeto con esquizofrenia puede presentar afecto inapropiado como sonrisa, risa o expresión facial tonta en ausencia de estímulos apropiados.

La anhedonia es frecuente y se manifiesta por una pérdida de interés o de placer. El humor disfórico puede tomar la forma de depresión, ansiedad o ira. Puede haber alteraciones del patrón de sueño (p. ej., dormir durante el día y actividad o intranquilidad nocturna). El sujeto puede mostrar una falta de interés en comer o rechazar los alimentos como consecuencia de sus creencias delirantes. A menudo se observan alteraciones de actividad psicomotora (p. ej., alteración de la marcha, balanceo o inmovilidad apática) Con frecuencia, las dificultades para concentrarse son evidentes y pueden reflejar problemas en la focalización de la atención o distraibilidad debida a la preocupación por estímulos internos. El sujeto puede estar confuso o desorientado, o presentar un deterioro de la memoria durante un período de exacerbación de los síntomas activos o en presencia de síntomas negativos muy graves.

La falta de conciencia de enfermedad es habitual y puede ser uno de los mejores predictores de mala evolución, quizá porque predispone al sujeto a un mal

cumplimiento del tratamiento. Pueden presentarse despersonalización, desrealización y preocupaciones somáticas, que alcanzan a veces proporciones delirantes. En ocasiones se dan anormalidades motoras como muecas, posturas o manierismos raros, comportamiento, rituales o estereotipados.

*Síntomas primarios:*

Autismo

Aplanamiento afectivo

Ambivalencia afectiva

Disociación ideo-afectiva

*Síntomas secundarios:*

Los síntomas secundarios son los van a caracterizar a cada tipo de esquizofrenia

- **Subtipos de la esquizofrenia**

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

*Esquizofrenia tipo paranoide*

Consiste en la presencia de claras ideas delirantes o alucinaciones auditivas, el contexto de una conservación relativa de la capacidad cognoscitiva y de la afectividad.. Fundamentalmente, las ideas delirantes son de persecución, de grandeza o ambas, pero también puede presentarse ideas delirantes con otra temática como celos, religiosidad o somatización. Los síntomas característicos de los tipos desorganizado y catatónico no



son muy acusados. Los síntomas asociados incluyen la ansiedad, ira, retraimiento y tendencia a discutir.

### Desorganizado

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

### Catatónico

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

### Tipo indiferenciado

La característica esencial del tipo indiferenciado de esquizofrenia es la presencia de síntomas que cumplen el criterio A de esquizofrenia, pero que no cumplen los criterios para los tipos paranoides, desorganizado o catatónico.

### Tipo residual

El tipo residual debe utilizarse cuando ha habido al menos un episodio de esquizofrenia, pero en el cuadro clínico actual no es patente la existencia de síntomas psicóticos positivos. Hay manifestaciones continuas de la alteración como lo indica la presencia de síntomas negativos: afectividad aplanada, pobreza del lenguaje o abulia o dos o más síntomas positivos atenuados: comportamiento excéntrico, lenguaje levemente desorganizado o creencias raras (DSM IVTR, Harold I, Kaplan 8ª.Ed).

## ***Prevalencia***

La Esquizofrenia es el trastorno mental más grave e incapacitante en todo el mundo, representando el 40-50% de las hospitalizaciones psiquiátricas. Dentro de las primeras seis causas de años de vida ajustados por discapacidad (AVAD) 4 son neuropsiquiátricas, una de ellas es la esquizofrenia, provocando el 1.1% del total de AVAD de todas las enfermedades. (OMS, 2001)

La prevalencia de la esquizofrenia se considera actualmente entre el 0.5 y el 1 %. El principal grupo de edad en riesgo de padecer esquizofrenia es de 15-35 años. En un estudio la proporción hombre/mujer fue 1.56:1 en el grupo de edad de 16-25 años,

alcanzando a unificarse alrededor de los 30 años de edad y declinando a 0.38:1 en el grupo de 66-75 años. La tasa mas elevada fue en el grupo de edad de 16-25 años, con un ligero segundo pico en el grupo de edad de 46-55 años, y un tercer pico (más evidente) en el grupo por arriba de 65 años.

Finalmente, un inicio temprano de la esquizofrenia tiene consecuencias sociales más severas que la de inicio en adultos, porque interrumpe el desarrollo cognoscitivo y social en un estadio temprano.

De acuerdo con diversos estudios, el inicio en las mujeres suele ser más tardío y el curso más benigno en comparación con los hombres, por lo que la media de inicio de la enfermedad en ellos es de 15 años de edad mientras que en las mujeres es de más de 20 años.

En promedio, las mujeres enferman tres o cuatro años mas tarde que los hombres y muestran un segundo pico de inicio alrededor de la menopausia. Consecuentemente, las esquizofrenias de inicio tardío son más frecuentes y más severas en las mujeres que en los hombres (Mueser, 2004).

## *Otros Trastornos psicóticos*

### *Trastorno esquizofreniforme*

Las características esenciales de este trastorno son idénticas a las de la esquizofrenia fase activa de la esquizofrenia, excepto en dos diferencias: la duración total de la enfermedad es de mínimo de 1 mes, y máximo de 6 meses y por otra parte, no se requiere que exista deterioro de la actividad social y laboral, aunque puede haberlo.

### *Trastorno psicótico breve*

La principal característica del trastorno psicótico breve es una alteración que implica el inicio súbito, de cómo mínimo, uno de los siguientes síntomas positivos: ideas delirantes, alucinaciones, lenguaje desorganizado o comportamiento catatónico o gravemente desorganizado. Esta alteración, dura, por lo menos, 1 día; pero debe durar menos de 1 mes, para luego el sujeto acabar recuperando por completo el nivel de funcionamiento previo. Esta alteración no puede ser atribuible a un trastorno del estado del ánimo con síntomas psicóticos, a un trastorno esquizoafectivo o a una esquizofrenia, y por supuesto, no puede ser atribuido a los efectos directos de ninguna sustancia o enfermedad médica.

### ***Trastorno delirante***

La principal característica esencial del trastorno delirante es la presencia de una o más ideas delirantes que deben persistir durante, al menos, un mes. Si el sujeto ha presentado alguna vez el cuadro clínico que cumpla el criterio A para la esquizofrenia, no debe diagnosticarse de trastorno delirante. Suelen ser más importantes las alucinaciones táctiles y olfatorias que las visuales y/o auditivas. La actividad psicosocial no está significativamente alterada, excepto por consecuencia directa de las ideas delirantes y para diagnosticar de trastorno delirante es que si se presentan episodios afectivos simultáneos, su duración debe ser relativamente breve, en comparación con la duración total del trastorno delirante.

El trastorno delirantes primarios tiene subtipos: Trastorno delirante celotípico, erotomaniaco, persecutorio, grandiosidad, somático, mixto y el no especificado.

### ***Trastorno esquizoafectivo***

Se caracteriza por la presencia de síntomas compatibles con una esquizofrenia como de un trastorno del estado de ánimo.

Debe cumplir con los siguientes criterios:

Un periodo continuo de enfermedad durante el que se presenta en algún momento un episodio depresivo mayor, maníaco o mixto, simultáneamente con síntomas que cumplen con el criterio A de la esquizofrenia.

Durante el mismo periodo de enfermedad ha habido ideas delirantes o alucinaciones durante al menos 2 semanas en ausencia de síntomas afectivos acusados.

Los síntomas que cumplen los criterios para un episodio de alteración del estado de ánimo están presentes durante una parte sustancial del total de la duración de la fase activa y residual de la enfermedad.

Se ha descartado que sea afectos de una sustancia o a enfermedad médica.

Pueden dividirse en Trastorno afectivo tipo bipolar o Trastorno afectivo tipo depresivo (DSMIV TR).

### *Tratamiento farmacológico de la esquizofrenia*

El tratamiento de la esquizofrenia ha presentado grandes cambios y crecido desde la mitad del siglo pasado; aparición de la clorpromazina y el inicio de la farmacoterapia en psiquiatría.

Existen dos tipos de antipsicóticos: Uno ó mejor llamados típicos, que son efectivos pero causan varios efectos secundarios, los más importantes son los efectos extrapiramidales.

Actualmente hay varios antipsicóticos disponibles en el mercado, de los típicos existen varios como el haloperidol, clorpromazina, perfenazina, penfluridol, zuclopentixol, etc. Sin embargo el 30 y 60% con exacerbación aguda, no responden o solo lo hacen de manera parcial.

Los llamados atípicos, se ha enfocado en una nueva clase de antipsicóticos, la reintroducción de la clozapina llevo a la proliferación de los antipsicóticos “atípicos o de segunda generación”, los cuales son risperidona, olanzapina, quetiapina, ziprasidona, sertindol, aripiprazol; La definición de este concepto no es unánime y tiene algunas características básicas: eficacia antipsicótica, sin inducir síntomas extrapiramidales, aumento de la prolactina o disquinesia tardía, mayor eficacia sobre los síntomas negativos de la esquizofrenia, mayor mejoría en síntomas negativos, deterioro cognitivo, prevención de recaídas, capacidad funcional y calidad de vida. Aunque hay varias desventajas o riesgos con estos fármacos como aumento de peso, hiperglucemia y dislipidemia.

- **Mecanismos de acción**

*Antipsicóticos de primera generación.*

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

antipsicóticos atípicos se produce una regulación a la alta de los receptores D2 (Lee, 1978; Silvestre, 2000), por lo que en teoría se necesitarían cada vez mayores dosis de neuroléptico para producir los mismos efectos.

### *Antipsicóticos de segunda generación*

#### *La teoría del antagonismo serotonina-dopamina*

Esta teoría fue propuesta por Meltzer en 1989, en ella sugiere que a mayor afinidad del fármaco a receptores 5-HT<sub>2A</sub> con respecto a la afinidad a receptores D2, es un predictor de atipi-calidad y esto explicaría la mayor eficacia y disminución en el riesgo de la aparición de síntomas extrapiramidales.

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

La clozapina, olanzapina, risperidona y ziprasidona ocupan más del 80% de los receptores corticales 5-HT<sub>2A</sub> en las dosis terapéuticas (Fischman, 1996). Aunque el



antagonismo de los receptores 5-HT<sub>2A</sub> puede estar asociado con el bajo perfil de producción de síntomas extrapiramidales, esta no es la explicación, ya que la risperidona a dosis altas ocasiona efectos extrapiramidales considerables. Existe un antagonista selectivo de los receptores 5-HT<sub>2A</sub>, nombrado M-100907, el cual no es efectivo como monoterapia en el tratamiento de la esquizofrenia, lo cual comprueba que el antagonismo de estos receptores no es la explicación de la mayor eficacia de los antipsicóticos atípicos o de segunda generación (Carlsson, 2000).

### *Teoría de la disociación rápida*

Estudios recientes realizados *in vitro* han demostrado que los antipsicóticos se disocian del receptor D2 en diferentes rangos, lo cual se expresa como el valor  $k^{off}$  (Kapur, 2001), los antipsicóticos atípicos tienen un valor  $k^{off}$  más alto que los antipsicóticos típicos, lo cual se traduce en una disociación más rápida de los receptores D2, sin embargo entre estos medicamentos hay una diferencia entre este valor, por ejemplo quetiapina > clozapina > olanzapina > ziprasidona > risperidona (Seeman, 1999). Kapur y Seeman hipotetizaron que la disociación rápida de los receptores D2 hace al antipsicótico más similar a la neurotransmisión fisiológica de la dopamina, permitiendo que no aparezcan efectos extrapiramidales, hiperprolactinemia y además, confiriendo beneficios en otros síntomas como los cognitivos, afectivos y síntomas negativos secundarios (Kapur, 2001). De acuerdo con lo anterior señalan que el bloqueo sostenido de los receptores D2 no es necesario para la acción antipsicótica, sin embargo esta teoría tampoco puede explicar la mayor eficacia terapéutica de la clozapina frente a los demás antipsicóticos atípicos, especialmente entre los pacientes resistentes a tratamiento.

### *Agonistas parciales de la dopamina.*

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

- **Perfil farmacológico de los antipsicóticos**

### *Antipsicóticos típicos*

Aunque todos los antipsicóticos típicos varían en su potencia, propiedades farmacológicas y su propensión a causar efectos adversos, son efectivos en el tratamiento de los síntomas positivos de la esquizofrenia y en prevenir su recurrencia (Davis, 1980). Sin embargo el 30% de los pacientes con una exacerbación aguda, presentan poco o ningún efecto y más del 60% solo tienen un efecto parcial al tratamiento (Kane, 1999). Estos son menos efectivos para el tratamiento de los síntomas negativos y producen efectos en la función cognitiva, este deterioro puede empeorar cuando se agrega un anticolinérgico al tratamiento. El efecto profiláctico de los antipsicóticos atípicos está disminuido por el pobre apego a tratamiento y por el hecho de que aun con buen apego, 20% de los pacientes recaen (Collaborative working group on clinical trial evaluations, 1998).

En términos de efectos adversos, todos los antipsicóticos producen efectos extrapiramidales, incluyendo parkinsonismo, acatisia, distonía de torsión y diskinesia tardía e incrementan la prolactina sérica, cuando se presentan son factores importantes para el no apego al tratamiento (Kane, 1999).

### *Antipsicóticos atípicos o de segunda generación*

Hay numerosos estudios donde se compara la eficacia y tolerabilidad de los antipsicóticos atípicos versus los típicos, en general los antipsicóticos atípicos con tan efectivos como los típicos para el control de los síntomas positivos.

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

## *Efectos secundarios de tipo metabólico*

- *Síndrome metabólico*

El síndrome metabólico es un conjunto de factores de riesgo individual establecido para la enfermedad de la arteria coronaria con riesgo importante a aumentar la incidencia de enfermedad cardíaca, diabetes mellitus y causas de mortalidad (Lakka 2002, Grundy 2004b).

La hipertensión, deslipidemia, desregulación en la glucosa y la obesidad son componentes del síndrome metabólico y están muy asociados con uno de las cinco principales causas de muerte en el adulto en EU (American Diabetes Association: Standards of medical care in diabetes, 2004b, 2005).

Los pacientes con enfermedad psiquiátrica tienen un riesgo mayor, ya que frecuentemente reciben cuidados médicos preventivos por debajo del recomendado y la posibilidad de sobrepeso y presentar anormalidades metabólicas, que incrementan el riesgo a presentar diabetes (Druss BG, 2002).

### *Definición*

Las alteraciones metabólicas fue descrita por lo años 80 por Kylin en 1923, cuando encontró que la hiperglicemia, hipertensión, fue relacionado con resultados cardiovasculares negativos.

En 1998, Reaven propuso el término Síndrome X para identificar la enfermedad de la arteria coronaria, factores de riesgo de deslipidemia, hiperglicemia e hipertensión. Actualmente el síndrome metabólico es referido como síndrome dismetabólico,

síndrome de resistencia a la insulina, comúnmente usados por la OMS, la Asociación Americana de Endocrinología Clínica y el National Cholesterol Education program-Adult Treatment Panel III.

Definición del NCEP-ATP III	Definición de la OMS	AACE
Tres o mas de los siguientes:	Uno de los siguiente: Diabetes tipo 2, glucosa en ayunas alterada o intolerancia a la glucosa. Dos o más de los siguientes:	Glucosa entre 110 y 126mg/dl o de dos horas >140mg/dl (dependiendo del juicio clínico)
Circunferencia de cintura > 102 cm. en hombres > 88 cm. en mujeres	IMC > 30 kg/m <sup>2</sup> y/o índice cintura cadera > 0.90 en hombres, > 0.85 en mujeres	IMC ≥ 25 kg/m <sup>2</sup>
Triglicéridos ≥ 150mg/dL HDL-C < 40mg/dL en hombres < 50mg/dL en mujeres	Triglicéridos ≥ 150mg/dL, y/o HDL-C < 35mg/dL en hombres, < 39mg/dL en mujeres	Triglicéridos ≥ 150mg/dL HDL-C < 40mg/dL en hombres, < 50mg/dL en mujeres
Tensión arterial ≥ 130/85mm Hg	Tensión arterial ≥ 140/90 mmHg	Tensión arterial ≥ 130/85 mmHg
Glucosa en ayunas ≥ 100mg/dL	Microalbuminuria	

En México, se utilizan los mismos parámetros que en las dos definiciones (NCEP-ATP III, OMS), con excepción de la circunferencia de cintura, la cual es de mayor a 90 centímetros en hombres y 80 centímetros en mujeres (Comunicado de prensa No. 379. 2005 SSA).

La prevalencia de obesidad en adultos en EU, ha incrementado desde los años 90 de un 22.9% en 1991 a 30.5% en el año 2004 con mas del 60% de la población general clasificada actualmente con sobrepeso u obesidad. (Flegal, 2002).

En el NHANES IV. 1999-200. Mostraron un incremento en la prevalencia de un 31.0%  
Una de las explicaciones a estos resultados se debió a la definición que se utilizó para la intolerancia a la glucosa. Para el primer estudio se utilizó una cifra de  $\geq 110$ mg/dl y en este estudio la cifra utilizada fue de  $\geq 100$ mg/dl. También se encontró una diferencia con respecto a la edad, observando una prevalencia de un 23.5% ( $P=0.021$ ) en mujeres y un 2.2% en hombres ( $P=0.831$ ). Este cambio dramático fue debido al incremento en la obesidad abdominal, hipertensión e hipertrigliceridemia (Ford 2004).

Los datos de estos dos estudios indican que los grupos más vulnerables incluyen mayor edad y personas con IMC de 25 o más y en México el sexo femenino.

En pacientes psiquiátricos como esquizofrenia, depresión, trastorno bipolar son más propensos a desarrollar síndrome metabólico.

Un reporte reciente de por MCEvoy en el año 2005, usando los datos de CATIE, valoró la prevalencia del síndrome metabólico utilizando los criterios de NCEP, encontrando una tasa de 40.9% (51.6% para mujeres; 36% para hombres). Los hombres del estudio CATIE fueron 138% más probable a desarrollar síndrome metabólico que los varones del estudio NHANES. Mujeres del grupo CATIE fue de 251% comparado con el estudio NHANES. La depresión está asociado como factor a desarrollar síndrome metabólico como tal.

- ***Obesidad***

Entre el 40 a 62% de las personas con esquizofrenia tienen obesidad o sobrepeso y los antipsicóticos atípicos (en especial la olanzapina y la clozapina) se encuentran asociados a incrementos de peso a corto plazo. Los estilos de vida son factores importantes a tener en cuenta en especial en este grupo poblacional (Connolly, 2005).

*Entre los mecanismos que explican este aumento:*

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

### *Otros neurotransmisores*

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

### *Neuropéptidos y citocinas*

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



### *Aumento de peso con los antipsicóticos típicos o de primera generación*

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

### *Los efectos del aumento de peso: La resistencia a la insulina*

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

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

De las varias moléculas que se derivan de los adipocitos, los ácidos grasos libres han sido implicados en la patogénesis de la resistencia a la insulina, estos son generados a

través de la lipólisis, (Boden, 1997) en pacientes con resistencia a la insulina relacionada a la obesidad el efecto antilipolítico de esta hormona está disminuido (Kishi, 1998). Los ácidos grasos libres son captados por el hígado y el músculo esquelético y contrarrestan los efectos de la insulina al incrementar la gluconeogénesis hepática e inhibiendo la captura y oxidación de la glucosa en el músculo (Randle, 1963).

Como se explicó anteriormente, la leptina cada vez ha generado más interés para el estudio de la obesidad y la resistencia a la insulina, su secreción depende del volumen de grasa, (Friedman, 1998) su deficiencia y alteraciones en el receptor en ratones han mostrado una marcada obesidad así como hiperinsulinemia e hiperglicemia (Chen, 1996), tanto inhibición como estimulación de la acción de la insulina ha sido ocasionada por acción de la leptina en diferentes tipos de células (Cohen, 1996), de hecho en algunos estudios se ha encontrado un claro efecto inhibitorio de la secreción de la insulina (Scherrer, 1994), por lo tanto aún no se puede hacer una conclusión acerca de los beneficios de la leptina en la función de las células beta (Shimizu, 1997).

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

- ***El metabolismo de los carbohidratos durante la administración de antipsicóticos***

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

La quetiapina, ziprazidona y aripiprazol parecen tener un efecto mínimo en el metabolismo de los carbohidratos, de hecho varios estudios han reportado una disminución en los niveles de glucosa después del cambio de clozapina y olanzapina a alguno de estos tres antipsicóticos (Haupt, 2001; Henderson, 2001).

- ***Alteraciones en el metabolismo de la glucosa y antipsicóticos***

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

140 y 200mg/dL después de haber ingerido una carga de glucosa de 75g y finalmente la glucosa sanguínea elevada en ayunas se refiere a un nivel  $\geq 109$  y  $< 126$ mg/dl. (American Diabetes Association, 2004).

- ***Alteraciones de la glucosa en pacientes tratados con antipsicóticos***

A mitad de la década de los sesenta está reportado de forma consistente que la prevalencia de diabetes mellitus tipo 2 estaba significativamente elevada en los pacientes esquizofrénicos tratados con fenotiazinas. (Thonnard-Neumann, 1968) Desde 1994 se ha incrementado el número de casos reportados de diabetes mellitus tipo 2 durante la administración de antipsicóticos atípicos o de segunda generación, de hecho el problema es significativamente mayor desde 1990 (Liebzeit, 2001; Mir, 2001).

Algunos predictores para desarrollar diabetes mellitus son: Deterioro en la tolerancia a de glucosa, antecedentes familiares, miembros de grupos étnicos de alto riesgo, obesidad  $IMC \geq 28$  kg/m<sup>2</sup>, sedentarismo, hipertensión  $\geq 140/90$ mmHg, lipoproteínas de alta densidad (LHD)  $\leq 35$ mg/dl o un nivel de triglicéridos  $\geq 250$ mg/dl, síndrome de ovario poliquístico, antecedente de diabetes gestacional o peso al nacimiento  $>$  de 4 kilos.

La diabetes es un factor de riesgo para desarrollar enfermedad de la arteria coronaria. Se estima que el 9% de los pacientes en EU tienen diabetes y tienen una predisposición a enfermedad cardíaca, EVC, enfermedad renal, enfermedad vascular periférica. Una de tres personas con diabetes mellitus son asintomáticos y su condición es infra diagnosticados (American Diabetes Association 2004).

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

Más del 90% de los pacientes con diabetes están libres de síntomas durante el curso temprano de la enfermedad, impulsa la necesidad de. Aun que no hay datos que demuestren el beneficio de evaluación en pacientes asintomáticos, expertos sugieren detección rápida de glicemia cada 3 años, una vez cumplida los 45 años. Los pacientes que presentan comorbilidad con factores de riesgo cardiaco, historia de enfermedad de ovario poliquístico, en familiares de primer grado relacionados con diabetes, sedentarismo o cifras de glicemia (100-125mg/dl), deberían ser evaluados a edades tempranas.

Hay tres formas de diagnosticar diabetes, pero solamente la medición detección rápida de glicemia esta recomendado para pacientes asintomáticos. Una glicemia menor a

100mg/dl es normal. Valor de 100-125mg/dl es consistente con prediabetes o alteración de glicemia en ayunos (American Diabetes Association 2004b).

Aun que se desconoce el mecanismo por el cual se produce diabetes, su prevalencia en ha incrementado a un 15% en pacientes que reciben antipsicótico de segunda generación, en especial clozapina y olanzapina comparado con los típicos o de primera generación. Los hallazgos en los estudios, son diversos, por ejemplo hay estudios que indican un riesgo relativo de padecer diabetes del 7.44 para clozapina, 3.1 para olanzapina y 0.8 para risperidona, mientras que en otro estudio se obtuvo un riesgo relativo de 3.4 para risperidona, 3.3 para clozapina y 3.0 para olanzapina. Sin embargo la influencia de los antipsicóticos en el metabolismo de los carbohidratos puede estar subestimándose, ya que en algunos estudios el objetivo es detectar padecimientos bien establecidos, como por ejemplo la diabetes y podría estar dejándose a un lado a algunas alteraciones que preceden la aparición de esta entidad (Alberti, 1998).

## **Justificación**

La diabetes mellitus (DM) ocupa el 9º lugar en el mundo; afecta actualmente a más de 194 millones de personas en el mundo y en México fluctúa entre los 6.5 y los 10 millones (con una prevalencia nacional de 10.7% en personas entre 20 y 69 años); de los cuales solo 2 millones de personas han sido diagnosticadas y con intolerancia a la glucosa se tiene registrado a 472 millones de mexicanos.

La tasa de mortalidad aumentó seis veces más en las últimas cuatro décadas. En el 2000 ocupó la 2ª causa de mortalidad hospitalaria en adultos en México y en el 2001 fue la primera causa de muerte en mujeres y la segunda en los hombres. El Instituto Nacional de Salud Pública (INSP) de nuestro país estima que el gasto anual por diabetes más de 3 mil millones de pesos. La obesidad como otro factor de riesgo en México se encuentra en segundo lugar en el mundo (24.4% prevalencia), siendo un factor de riesgo para la diabetes tipo 2 y para enfermedades cardiovasculares (Arrerondo, 2004).

En comparación con la población en general, la expectativa de vida en los pacientes con esquizofrenia se reduce un 20%( Newman SC, 1991, Harris E, 1998) y la prevalencia de la DM en pacientes con EZQ se encuentra entre 2 a 4 veces más alto que en la población general (Dan W. Haupt 2001).

Con lo ya descrito y los efectos metabólicos (incluido entre estos la alteración de la glicemia) asociados al uso de antipsicóticos,( aun controversial) son un problema muy importante para el paciente con esquizofrenia u otros trastornos psicóticos, ya que esto incrementa aun más la morbilidad - mortalidad de la enfermedad; considerando que es un problema de salud pública importante, además de constituir otro nuevo factor para el

incumplimiento del tratamiento con antipsicóticos, sería indispensable tener un protocolo para evaluar dichos efectos y la diferencia que tienen estas características entre los pacientes que presenten o no alteraciones de la glucosa en ayuno.



## **Planteamiento del problema**

¿Existe diferencia entre los grupos de pacientes con trastorno psicótico, de acuerdo a las alteraciones de la glucosa en ayuno en el Instituto Nacional de Psiquiatría “Ramón de la Fuente”?

# Objetivos

## Objetivo General

Comparar si la comorbilidad con enfermedades médicas, la presencia de antecedentes médicos heredofamiliares y el uso de antipsicóticos son distintos entre pacientes psicóticos con y sin alteración en el nivel de glucosa en ayuno.

## Objetivos específicos

1. Describir las principales enfermedades médicas de un grupo de pacientes con trastornos psicóticos y determinar si éstos son distintos entre los pacientes con y sin alteración en el nivel de glucosa en ayuno.
2. Describir los principales antecedentes médicos heredofamiliares de un grupo de pacientes con trastornos psicóticos y determinar si éstos son distintos entre los pacientes con y sin alteración en el nivel de glucosa en ayuno.
3. Comparar si el antecedente heredofamiliar de diabetes mellitus y de obesidad es distinto entre pacientes psicóticos con y sin alteración en el nivel de glucosa en ayuno.
4. Comparar si el uso de antipsicóticos típicos o atípicos es distinto entre pacientes psicóticos con y sin alteración en el nivel de glucosa en ayuno.
5. Comparar si el uso de antipsicóticos considerados de riesgo bajo, medio o alto para alterar los niveles de glucosa, de acuerdo a la literatura científica, es distinto entre pacientes psicóticos con y sin alteración en el nivel de glucosa en ayuno.

# **Hipótesis**

## **Hipótesis General**

Los pacientes psicóticos con alteración en el nivel de glucosa en ayuno mostrarán una mayor comorbilidad con enfermedades médicas, una mayor frecuencia de antecedentes médicos heredofamiliares y emplearán distintos antipsicóticos en contraste con los pacientes psicóticos sin alteración en el nivel de glucosa en ayuno.

## **Hipótesis Específicas**

H1.- Los pacientes con alteración en la glucosa en ayuno tendrán un mayor número de enfermedades médicas comórbidas en contraste con los pacientes psicóticos sin alteración en la glucosa en ayuno.

H2.- Los pacientes psicóticos con alteración en la glucosa en ayuno mostrarán un mayor número de antecedentes médicos heredofamiliares en comparación con los pacientes psicóticos sin alteración en el nivel de glucosa en ayuno.

H3.- El antecedente heredofamiliar de diabetes mellitus y obesidad será más frecuente en los pacientes psicóticos con alteración en el nivel de glucosa en ayuno.

H4.- Los pacientes psicóticos con alteración en la glucosa en ayuno usarán con mayor frecuencia antipsicóticos atípicos en contraste con los pacientes psicóticos sin alteración en la glucosa en ayuno.

H5.- El uso de antipsicóticos considerados de alto riesgo para alterar los niveles de glucosa serán usados con mayor frecuencia en los pacientes que presenten alteración en los niveles de glucosa en ayuno.

## **Metodología**

### **Diseño del estudio**

Es un estudio de tipo comparativo, transversal y prospectivo, durante el mes de julio del 2007.

### **Población**

El universo de estudio comprendió todos los pacientes que acudieran a la clínica de esquizofrenia en el turno matutino durante el mes de julio del 2007.

- **Criterios de inclusión**

- 1- Pacientes que cuenten con diagnóstico de algún trastorno psicótico y que acuda a sus consultas de manera regular en la clínica de esquizofrenia.
- 2- Pacientes de la clínica de esquizofrenia que tomen como tratamiento principal un antipsicótico.

- **Criterios de exclusión**

- 1- Pacientes que tengan un diagnóstico distinto al espectro psicótico.
- 2- Pacientes que no tomen como tratamiento principal un antipsicótico.
- 3- Pacientes que cursen con alteración en la glicemia antes de iniciar tratamiento con antipsicótico.
- 4- Pacientes que no tengan registrados en el expediente datos de antecedentes heredo familiares.
- 5- Pacientes que no tengan registrados estudios de laboratorios (principalmente niveles de glucosa en ayuno). Antes de haber iniciado algún antipsicótico y un nivel de glucosa en ayuno reciente.

## Variables

### Definición conceptual y operacional de las principales variables del estudio

#### *Variables dependientes.*

Variable	Definición operacional	Tipo de variable y escala de medición	Categoría
Glucosa	Medida sérica de glucosa en ayunas	Cuantitativa Continua	Miligramos/Decilitro

#### *Variables Independientes*

Variable	Definición Operacional	Tipo de variable y escala de medición	Categoría
Edad	Tiempo transcurrido en años cumplidos a partir de la fecha de nacimiento	Cuantitativa Continua	Años
Sexo	Característica que permite distinguir al hombre de la mujer dentro del grupo de estudio	Cualitativa Nominal Dicotómica	1- Masculino 2- Femenino
Diagnóstico Eje I	Nombre que recibe el padecimiento del paciente según los criterios diagnósticos del DSM IV TR	Cualitativa Nominal	20.0 - E. Paranoide 20.1- Hebefrénica 20.2- Catatónica 20.3- Indiferenciada 20.4- Dep. postesquizofrenia 20.5- Residual 20.6- Simple 20.8- Otros: 23.0- Delirante primario 25.0- Esquizoafectivo 25.8- Otros 29.0 Psi. En estudio
Antecedentes Heredo-familiares	Presencia o ausencia de diabetes en un familiar de primer grado	Cualitativa Nominal Dicotómica	1- Antecedente de diabetes 2- Sin antecedente de diabetes
Antipsicóticos	Psicofármacos del grupo de los antipsicóticos recibidos para el trastorno esquizofrénico	Cualitativa Nominal	1- Típicos 2- Atípicos
Antipsicóticos 2	Psicofármacos del grupo de los antipsicóticos recibidos para el trastorno esquizofrénico	Cualitativa Nominal	Alto riesgo Mediano riesgo Bajo riesgo

## **Instrumentos utilizados**

Se utilizó un formato de concentrado diario. Se tomó como base el concentrado diario que se utiliza en centros de atención de primer nivel y modificado para registrar a los pacientes de la clínica de esquizofrenia.

Para la elaboración del mismo, se tomó en consideración la entrevista con informantes claves como fueron al personal de la clínica de esquizofrenia e incluyeron varios apartados que no se consideraron para este estudio y que continua utilizando en la clínica para iniciar una base de datos lo más completa posible de los pacientes y realizar investigaciones futuras.

El formato del concentrado diario incluye: nombre, edad, sexo, si son de primera vez o subsecuentes, diagnostico por ejes en base al DSM IVTR, tratamiento, antecedentes heredofamiliares, estudios de laboratorio, para este estudio únicamente utilizamos el apartado de glicemia.

## **Procedimiento**

Se realizó una hoja de concentrado diario para registro de los pacientes que asistían a su consulta en la clínica de esquizofrenia. La información que se recabó con el concentrado fue número de expediente, nombre, edad, sexo, diagnóstico, antipsicótico, antecedentes heredofamiliares, resultados de los estudios de laboratorio: Glucosa en ayuno (que es el que se utilizó para el estudio y los pacientes que no contaban con niveles actuales, se les solicitó), colesterol, triglicéridos, comorbilidad médica. Si hay resistencia o no al tratamiento, peso, talla, IMC, Tensión arterial, utilizando únicamente las variables que serían importantes para el estudio.

Se entregaba y recogía diariamente la hoja de concentrado diario a cada médico de la clínica de esquizofrenia

La información obtenida se registraba en una base de datos con el programa Excel

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

## **Análisis Estadístico**

Para la descripción de características demográficas y clínicas de los pacientes se utilizaron frecuencias y porcentajes para las variables categóricas, y medias y desviación estándar (D.E.) para las variables continuas.

Como pruebas de hipótesis en la comparación entre los pacientes psicóticos con y sin alteración en el nivel de glucosa en ayuno se utilizó la Chi Cuadrada ( $\chi^2$ ) para las variables de comorbilidad médica, presencia de antecedentes médicos heredofamiliares y tipo de antipsicótico. La t de Student fue empleada para comparar el nivel de glucosa en ayuno y la presencia o ausencia de diferentes variables, Se realizó un modelo de ANOVA simple con corrección de Bonferroni para determinar el nivel de glucosa de los pacientes que usaban antipsicóticos de bajo riesgo, de riesgo medio o de riesgo alto. El nivel de significancia estadística se fijó con una  $p \leq 0.05$ .



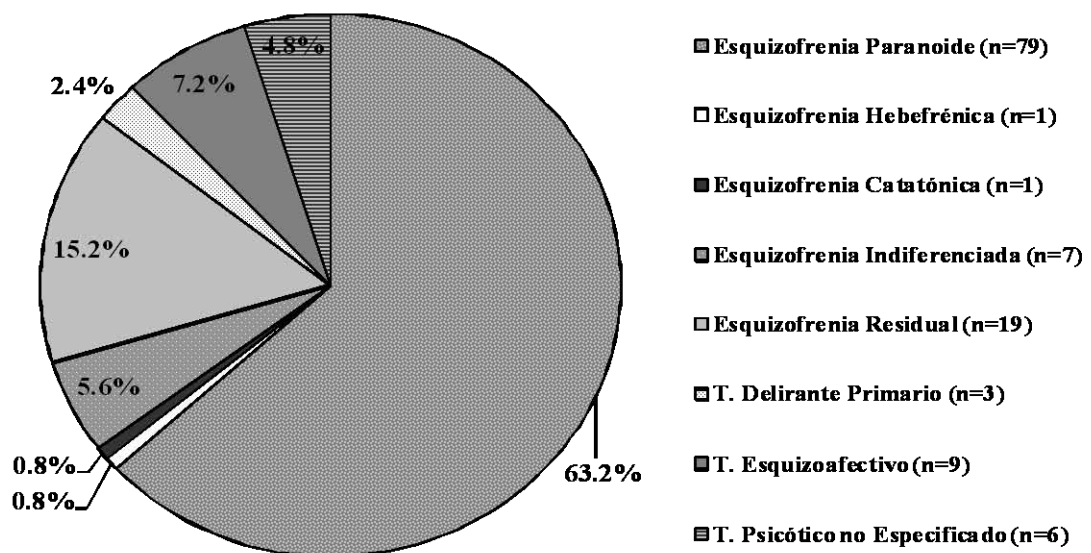
## Resultados

a) Características demográficas y clínicas de la muestra.

Se incluyeron un total de 125 pacientes, de los cuales el 60.0% (n=75) eran hombres y el 40.0% (n=50) eran mujeres, con una edad promedio de 36.0 +/- 10.4 años (18-72 años).

En la Gráfica 1 se muestra la distribución de los principales trastornos psicóticos de los pacientes incluidos.

*Gráfica 1. Distribución diagnóstica de los pacientes incluidos en el estudio*



b) Comorbilidad médica y antecedentes médicos heredofamiliares

Más del 50% de los pacientes no presentaron comorbilidad con enfermedades médicas. La enfermedad médica más frecuentemente encontrada fue la obesidad y las enfermedades neurológicas fueron las menos frecuentes (Tabla 1).

*Tabla 1. Comorbilidad médica de la muestra*

	<b>n</b>	<b>%</b>
<b>Sin comorbilidad médica</b>	77	61.6
<b>Obesidad</b>	<b>26</b>	<b>20.8</b>
<b>Otras enfermedades</b>	9	7.2
<b>Enfermedades cardíacas</b>	5	4.0
<b>Enfermedades metabólicas</b>	3	2.4
<b>Diabetes mellitus</b>	2	1.6
<b>Enfermedades tiroideas</b>	2	1.6
<b>Enfermedades neurológicas</b>	1	0.8

En cuanto a la presencia de antecedentes médicos heredofamiliares, aquel que fue encontrado con mayor frecuencia fue la obesidad, seguido de las enfermedades cardíacas y la diabetes mellitus (Tabla 2).

*Tabla 2. Antecedentes médicos heredofamiliares de la muestra*

	<b>n</b>	<b>%</b>
<b>Obesidad</b>	<b>45</b>	<b>36.0</b>
<b>Enfermedades cardíacas</b>	26	20.8
<b>Sin antecedentes heredofamiliares</b>	23	18.4
<b>Diabetes mellitus</b>	22	17.6
<b>Enfermedades tiroideas</b>	4	3.2
<b>Enfermedades neurológicas</b>	3	2.4
<b>Enfermedades gástricas</b>	2	1.6

c) Uso de antipsicóticos

Se observó una gran variedad de antipsicóticos empleados en el tratamiento de los pacientes incluidos en el estudio. Los antipsicóticos empleados con mayor frecuencia fueron la risperidona y el haloperidol (Tabla 3).

*Tabla 3. Principales antipsicóticos empleados en el tratamiento de los pacientes.*

	<b>n</b>	<b>%</b>
<b>Risperidona</b>	35	28.0
<b>Haloperidol</b>	31	24.8
<b>Olanzapina</b>	13	10.4
<b>Aripiprazol</b>	9	7.2
<b>Sulpiride</b>	6	4.8
<b>Quetiapina</b>	6	4.8
<b>Penfluridol</b>	5	4.0
<b>Trifluoperazina</b>	3	2.4
<b>Amisulpirida</b>	3	2.4
<b>Zuclopentixol</b>	3	2.4
<b>Clozapina</b>	3	2.4
<b>Flupentixol</b>	3	2.4
<b>Pipotiazina</b>	2	1.6
<b>Ziprasidona</b>	2	1.6
<b>Perfenazina</b>	1	0.8

De esta forma, el 60.8% (n=76) de los pacientes se encontraban bajo tratamiento con antipsicóticos atípicos y el 39.2% (n=49) restante, con antipsicóticos típicos.

De acuerdo a reportes en la literatura científica, la ziprasidona y el aripiprazol son antipsicóticos de bajo riesgo para producir alteraciones en la glucosa en ayuno, mientras que la clozapina y olanzapina confieren riesgo alto, mientras que el resto confiere un riesgo medio. Solo el 8.8% (n=11) de los pacientes se encontraban tratados con antipsicóticos de bajo riesgo, mientras que el 78.4% (n=98) con antipsicóticos de riesgo medio, y el 12.8.0% (n=16) con antipsicóticos de alto riesgo.

#### d) Alteración del nivel de glucosa en ayuno y comorbilidad médica

El nivel de glucosa en ayuno del total de la muestra fue de 101.1 +/- 33.2 mg/dl (42-274 mg/dl).

Al dividir a la muestra de acuerdo a un nivel de glucosa en ayuno  $\geq 110$  mg/dl, se encontró que el 82.4% (n=103) de los pacientes tuvieron niveles inferiores a 110 mg/dl, y el 17.6% (n=22) mostraron alteración en el nivel de glucosa en ayuno, con valores  $\geq 110$  mg/dl.

No se encontraron diferencias significativas en la comorbilidad médica general entre los pacientes con alteración en el nivel de glucosa en ayuno y aquellos sin alteración en el nivel de glucosa. De la misma forma, al analizar exclusivamente la comorbilidad con diabetes y obesidad, no se encontraron diferencias entre grupos (Tabla 4).

Los promedios de glucosa en ayuno fueron similares en pacientes con comorbilidad médica general (103.0 +/-36.9 mg/dl) y aquellos sin esta comorbilidad (100.0 +/- 30.8 mg/dl) (t=-0.4, 123 gl, p=0.62). Hallazgos similares fueron observados al analizar los niveles de glucosa de acuerdo a la presencia (108.5 +/- 43.4 mg/dl) o ausencia (99.0 +/- 29.6 mg/dl) de diabetes y obesidad (t=-1.3, 123 gl, p=0.18).

**Tabla 4. Comorbilidad médica entre grupos diagnósticos**

	Pacientes sin Alteración en el Nivel de Glucosa		Pacientes con Alteración en el Nivel de Glucosa		Estadística
	n	%	n	%	
<i>Comorbilidad médica</i>					
No	61	59.2	16	72.7	$\chi^2=1.3$ , 1 gl, p=0.23
Si	42	40.8	6	27.3	
<i>Diabetes y obesidad</i>					
No	79	76.7	18	81.8	$\chi^2=0.2$ , 1 gl, p=0.60
Si	24	23.3	4	18.2	

e) Alteración del nivel de glucosa en ayuno y presencia de antecedentes médicos heredofamiliares.

No se encontraron diferencias en relación a la presencia general de antecedentes médicos heredofamiliares entre grupos. En el 80.6% (n=83) de los pacientes sin alteración en la glucosa y en el 86.4% (n=19) de aquellos con alteración se reportaron antecedentes heredofamiliares ( $\chi^2=0.4$ , 1 gl, p=0.52).

Tampoco se encontraron diferencias al evaluar exclusivamente el antecedente de diabetes y obesidad en donde el 52.4% (n=54) de aquellos sin alteración en la glucosa y el 59.1% (n=13) de los pacientes con alteración en la glucosa lo presentaron ( $\chi^2=0.3$ , 1 gl, p=0.56).

Asimismo, los niveles de glucosa fueron similares entre aquellos pacientes con antecedentes heredofamiliares y aquellos sin antecedentes heredofamiliares (102.7 +/- 35.9 mg/dl vs. 94.5 +/- 15.7 mg/dl; t=-1.0, 123 gl, p=0.28), al igual que entre aquellos con el antecedente de diabetes y obesidad (104.3 +/- 35.1 mg/dl) y aquellos que no tenían el estos antecedentes heredofamiliares (97.5 +/- 30.8 mg/dl) (t=-1.1, 123 gl, p=0.26).

f) Uso de antipsicóticos y alteración en el nivel de glucosa en ayuno

En la Tabla 5 se muestran los resultados de la comparación entre los grupos de pacientes con alteración y sin alteración en el nivel de glucosa en ayuno de acuerdo al uso de antipsicóticos típicos y atípicos así como de su clasificación en aquellos que confieren un riesgo, bajo, medio o alto para alterar los niveles de glucosa.

**Tabla 5. Uso de antipsicóticos y alteración de la glucosa en ayuno**

	Pacientes sin Alteración en el Nivel de Glucosa		Pacientes con Alteración en el Nivel de Glucosa		Estadística
	n	%	n	%	
<i>Antipsicótico</i>					
Típico	43	41.7	6	27.3	$\chi^2=1.5, 1 \text{ gl}, p=0.20$
Atípico	60	58.3	16	72.7	
<i>Riesgo del antipsicótico</i>					
Bajo	7	6.8	4	18.2	$\chi^2=3.2, 2 \text{ gl}, p=0.20$
Medio	36	35.0	8	36.4	
Alto	60	58.3	10	45.5	

Los niveles de glucosa en ayuno de los pacientes tratados con antipsicóticos típicos fue de 98.2 +/- 26.4 mg/dl y el de los pacientes con antipsicóticos atípicos de 103.1 +/- 37.0 mg/dl, sin que esta diferencia fuera significativa ( $t=-0.8, 123 \text{ gl}, p=0.42$ ).

De forma similar, el nivel de los pacientes tratados con antipsicóticos de bajo riesgo fue de 112.6 +/- 56.1 mg/dl, para aquellos tratado con antipsicóticos de riesgo medio de 105.0 +/- 38.9 mg/dl y el de los pacientes tratados con antipsicóticos de alto riesgo de 96.9 +/- 23.2 mg/dl, sin ser significativa la diferencia entre grupos ( $F=1.5, 2 \text{ gl}, p=0.22$ ).

## Discusión

En nuestra muestra se pudieron repetir algunas características de los trastornos psicóticos ya conocidas en la literatura. El predominio diagnóstico en los trastornos psicóticos fue la esquizofrenia con 86% (n=108), de predominio en hombres con una relación 1.5:1, estos con edad de inicio más temprano (18 años). Resultados que coinciden con la literatura y en estudio publicado en el año 2004, en donde encontraron que la enfermedad se presenta en mayor proporción en hombres, con una relación 1.8:1 y con un promedio de edad de inicio de 20 años (Mueser, 2004).

Con respecto a la comorbilidad médica, el 39.4% (n=48) de la muestra presentó comorbilidad médica: la obesidad fue una de las principales con el 20.8%, datos que pueden compararse con los obtenidos por Connolly, 2005 y que nos habla de un alto riesgo que presentan estos pacientes para desarrollar diabetes y coincide con los reportes realizados por Arredondo en el 2004.

De los antecedentes heredofamiliares, la obesidad fue la más frecuente con un 36%, (n=45), seguido de las enfermedades cardíacas y diabetes mellitus, que estos son factores de riesgo a desarrollar diabetes mellitus (John W, 2004).

Para analizar los niveles de glucosa en ayuno con comorbilidad médica, dividimos la glucosa en ayuno con un punto de cohorte de  $\geq 110$  mg/dl; sólo el 17.6% (n=22) presentaron niveles superior al parámetro y al buscar diferencias con la presencia de comorbilidad médica general el 27.3% (n=6) presentó comorbilidad, sin embargo no fueron estadísticamente significativa. Los resultados encontrados no fueron lo esperado,

y a esto puede estar relacionado al tamaño de la muestra que fue muy pequeña; se incluyo todos los trastornos psicóticos y como ya se ha descrito en el marco teórico es la esquizofrenia per se, presenta alteraciones en el metabolismo de la glucosa, que lo hace ya un factor de riesgo, comparado con otros trastornos psicóticos.

De los antipsicóticos mas prescritos durante el mes en que se reclutó la muestra fueron los antipsicóticos atípicos 60.8% (n=76) y de los atípicos más prescritos fueron la risperidona (ubicado en un riesgo medio), seguido de la olanzapina (riesgo alto) para desarrollar alteraciones en la glucosa. David C 2005, encontró diferencias significativas de los niveles de glucosas entre grupos que toman olanzapina, clozapina y encontraron una asociación con la obesidad, contrario a lo que se encontró en este estudio. A pesar de observar diferencias entre los grupos, atípicos 72.2% y por grupo de alto riesgo 45.5%, (n=10) esta no fue estadísticamente significativa. Otros factores que contribuyen en este estudio es que no se tomaron en consideración algunas variables como peso, tipo de alimentación, ejercicio, que son factores de riesgo que asociado a lo ya descrito, pueden estar contribuyendo a las alteraciones de la glucosa, que nos permitiera obtener mejores resultados.



### *Limitaciones del estudio*

Es una muestra pequeña y heterogénea que incluyó revisión aleatoria de expedientes que contenían información incompleta: No encontrar datos relevantes, como estudios de laboratorio actualizados (para este estudio) y no participo la totalidad de los pacientes de la clínica.

También hubiese sido importante que los pacientes que ingresaran al estudio, contaran con estudios de laboratorio previo a la administración del antipsicótico para que nuestra muestra fuera más confiable y que en caso de presentar una alteración en la glucosa de ayuno, pudiéramos inferir que el fármaco puede estar asociado a la alteración en el metabolismo de la glucosa.

No se utilizaron otras variables como Peso, IMC, T/A, índice de cintura, triglicéridos, insulina, estilo de vida, ya que la alteración de la glucosa esta asociado a múltiples factores y no solo los antecedentes heredofamiliares y comorbilidad médica.

Para un estudio posterior se sugiere realizar una base de datos más completa que incluyan los factores anteriormente señalados e incluso proponer que el paciente cuente con una cartilla de salud mental (como los que se proporcionan en los centros de atención de primer nivel), en donde contengan: Nombre completo, edad, sexo, edad de inicio, tipos de antipsicótico que toma y dosis, el número de recaídas, estudios de laboratorio actualizados como lo marcan algunos estudios: Basal a los 4 meses, 8 meses y 12 meses y posteriormente cada 6 meses, que nos permita detectar alteraciones de glucosa en ayuno y prevenir la diabetes mellitus, (que es la segunda causa de muerte),

peso, talla, IMC con el objetivo de detectar síndrome metabólico, que nos permita tener una idea de las condiciones no sólo psiquiátricas si no médicas del paciente con trastorno psicótico, en particular esquizofrenia; que de acuerdo a estudios, tienen alto riesgo de comorbilidad médica. Todo esto con el objetivo de obtener información para realizar estudios de ensayo clínico y tener mejor conocimiento en los pacientes que cursan con trastorno psicótico y mejorar su calidad de vida.

## Conclusiones

De la muestra seleccionada el diagnóstico más frecuente fue la esquizofrenia; al 60.8% se les prescribió antipsicóticos atípicos, sin encontrar una diferencia significativa con la presencia de alteración en la glucosa y el antipsicótico prescrito.

El 39.4% presentó comorbilidad médica, el 20.8% fue obesidad lo cual constituye un serio problema de salud pública y de impacto familiar por los recursos extras que debe destinarse al tratamiento del padecimiento comórbido y el incremento de la morbi-mortalidad en estos pacientes.

El 36% cuenta con antecedentes heredofamiliares para obesidad y el 18.4% para diabetes. No hubo diferencia entre los grupos con alteración de la glucosa y sin alteración comparando antecedentes heredofamiliares, comorbilidad médica, ni con algún tipo de antipsicótico en específico.

De acuerdo con nuestra muestra el 12.8% utilizaron antipsicótico ubicado dentro del grupo de alto riesgo, el 45.5% presentó alteración en la glucosa, sin embargo esta no fue estadísticamente significativa. No se encontraron diferencias significativas entre los diferentes grupos de fármacos y alteración de la glucosa.

Por lo que podemos concluir que en la alteración de la glucosa en ayuno intervienen múltiples factores; que es importante continuar la investigación, ya que constituye un factor de riesgo a desarrollar diabetes mellitus y enfermedades cardiovasculares y por consecuencia incrementa la morbi-mortalidad del paciente con esquizofrenia y un alto costo a no solo a la familia si no a la salud pública.

## Referencias Bibliográficas

- Alberti KG, Zimmet PZ: Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications, Part I. *Diabet Med*, 1998;15:539-553
- American Diabetes Association: Standards of medical care in diabetes. *Diabetes Care*, 2005, suppl 28:4-36
- American Diabetes Association: Screening for type 2 diabetes. *Diabetes Care*, 2004b;suppl:27:4-36
- Arredondo: Economic consequences of epidemiological changes in diabetes in middle income countries: the mexican case. *Diabetes Care*, 2004; 27: 1
- Argiles JM, López-Soriano J, Busquets S, et al: Journey from cachexia to obesity by TNF. *FASEB J*,1997;11:743-751
- Baptista T, Kin NM, Beaulieu S, de Baptista AE: Obesity and related metabolic abnormalities during antipsychotic drug administration: Mechanisms, management and research perspectives. *Pharmacopsychiatry*,2002;35:205-219
- Baptista T, Lacruz A, Angeles F, Silvera R, de Mendoza S, Mendoza MT, et al: Endocrine and metabolic profile in the obesity associated to

typical antipsychotic drug-administration.

*Pharmacopsychiatry*,2000;146: 829-834

- Baptista T: Body weight gain induced by antipsychotic drugs: mechanisms and management. *Acta Psychiat Scand*, 1999;100: 3-13
- Boden G: Role of fatty acids in the pathogenesis of insulin resistance and NIDDM. *Diabetes*, 46: 3-10, 1997
- Bouchard RH, Demers MF, Simoneau I, Alméras N, VilleneuveJ, Mottard JP, et al: Atypical antipsychotics and cardiovascular risk in schizophrenic patients. *J Clin Psychiat*,2001; 21:110-111
- Bullo-Bonet M, Garcia-Lorda P, López-Soriano FJ, Argilés JM, Salas\_Salvadó J: Tumour necrosis factor, a key role in obesity? *FEBS Let*,1999
- Cavazzoni P: A pharmacoepidemiological study of diabetes mellitus and antipsychotic treatment in the US. *Presented at the 41<sup>th</sup> annual meeting of the New Clinical Drug Evaluation Unit, Phoenix, Arz*, 2001;5: 28-31
- Carlsson A: Focusing on dopaminergic stabilizers and 5-HT<sub>2A</sub> receptor antagonists. *Curr Opin Drug Disc*,2000;2: 22-24
- Chen H, Charlat O, Tartaglia LA, Woolf EA, Weng X, Ellis SJ, et al: Evidence that the diabetes gene encodes the leptin receptor:

identification of a mutation in the leptin receptor gene in db/db mice.  
*Cell*,1996;84:491-495

- Cohen B, Novick D, Rubinstein MI: Modulation of insulin activities by leptin. *Science*,1996;274:1185-1188
- Collaborative working group on clinical trial evaluations. Evaluating the effects of antipsychotics on cognition in schizophrenia. Collaborative working group on clinical trial evaluations. *J Clin Psychiat* 1998; 59 (Suppl 12): 31-39
- Connolly M and Kelly C: Lifestyle and physical health in schizophrenia. *Adv Psychiatr Research*,2005;11:125-132
- Dan W.aupt,M.D, and John W. Newcomer, M.D: Hyperglycemia and Antipsychotic Medications. *J Clin Psychiatry* 2001,62(supp27):15-26
- Davis KL, Kahn RS, Ko G, Davidson M: Dopamine in schizophrenia: a review and reconceptualization *Am J Psychiatry*. 1991;148(11):1474-86
- Diagnostical and Statistical Manual Of Mental Disorder IV TR. Published in 2000

- Druss BG, Rosenheck RA, Desai MM, Perlin JB: Quality of preventive medical care for patients with mental disorder. *Med Care*, 2002;40:129-136
- Farde L, Nordström AL, Wiesel FA, Pauli S, Halldin C, Sedvall G: Positron emission tomographic analysis of central D1 and D2 dopamine receptor occupancy in patients treated with classical neuroleptics and clozapine. Relation to extrapyramidal side effects. *Arch Gen Psychiat*, 1992; 49: 538-544
- Fischman AJ, Bonab AA, Babich JW, Alpert NM, Rauch SL, Elmaleh DR, et al: Positron emission tomographic analysis of central 5-hydroxytryptamine<sub>2</sub> receptor occupancy in healthy volunteers treated with novel antipsychotic agent, ziprasidone. *J Pharmacol Exp Ther*, 1996;279: 939-947
- Flegal KM, Carroll MD, Ogden CL, Johnson CL: Prevalence and Trends in Obesity among U.S Adult, 1999-2000. *JAMA*, 2002;288:278-301
- Floris M, Lejeune J, Deberdt W: Effect of amantadine on weight gain during olanzapine treatment. *Eur Neuropsychopharm*, 2001;11:181-181
- Ford ES, Giles et al: Increasing prevalence of the metabolic syndrome among US. Adult. *Diabetes care*, 2004;27:2444-2449

- Friedman JM, Halaas JL: Leptin and the regulation of body weight in mammals. *Nature*,1998;395: 763-770
- Garnica P R: Esquizofrenia: Guía para los familiares del paciente. UNAM, 1998
- Grundy SM, Cleeman JL, Merz CN, Brewer HB Jr, Clark LT, Hunninghake DB, et al: Implications of recent clinical trials for National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III Guidelines. *J Am Coll Cardiol*, 2004b;44: 720-732
- Haack M, Hinze-Selch D, Fenzel T, Kraus T, Kühn M, Schuld A, et al: Plasma levels of cytokines and soluble cytokine receptors in psychiatric patients upon hospital admission: effects of confounding factors and diagnosis. *Journal Psychiat Res*,1999; 33: 407-418
- Hagg S, Joelsson L, Mjöndal T, Spigset O, Oja G, Dahlqvist R: Prevalence of diabetes and impaired glucose tolerance in patients treated with clozapine compared with patients treated with conventional depot neuroleptics medications. *J Clin Psychiat*,1998;59:294-299
- Harold I, Kaplan, Benjamin J, Sadock: Sinopsis de la psiquiatría. Ciencias de la conducta psiquiátrica clínica 8ª. Edición. 519-539
- Harris EC, Barraclough B: Excess mortality of mental disorder.*Br J Psychiatry*,1998;173:11-53



- Haupt D, Newcomer JW: Hyperglycemia and antipsychotic medication. *J Clin Psychiat*,2001;Suppl 27: 15-26
- Henderson DC et al: Atypical antipsychotic agents and glucose metabolism. Presented at the 40<sup>th</sup> annual meeting of the new clinical drug evaluation unit Boca Raton Fla US 2000
- Henderson DC: Clinical experience with insulin resistance, diabetic ketoacidosis and type 2 diabetes mellitus in patients treated with atypical antipsychotics. *J Clin Psychiat*,2001;Suppl 27:10-14
- Jackson HC, Needham AM, Hutchins LJ, Mazurkiewicz SE, Heal DJ: Comparison of the effects of sibutramine and other monoamine reuptake inhibitors on food intake in the rat. *Br J Pharmacol*, 1997; 121: 1758-1762
- Kane JM: The current status of neuroleptic therapy. *J Clin Psychiat*,1989; 59 (Suppl. 19): 5-8
- Kane JM: Pharmacologic treatment of schizophrenia. *Biol Psychiat*,1999; 46: 1396-1408

- Kapur S: Clinical and theoretical implications of 5-HT<sub>2A</sub> and D2 receptor occupancy of clozapine, risperidone and olanzapine in schizophrenia. *Am J Psychiat*,1999; 156: 286-293
- Kapur S, Seeman P: Does fast dissociation from the dopamine D2 receptor explain the action of atypical antipsychotics? A new hypothesis. *Am J Psychiat*,2001;158: 360-369
- Keck PJ, Buffenstein A, Ferguson J, Feighner J, Jaffe W, Harrigan EP, et al: Ziprasidone 40 and 120 mg/day in the acute exacerbation of schizophrenia and schizoaffective disorder: a 4- week placebo-controlled trial. *Psychopharmacol*,1998; 140: 173-184
- Kellerer M, Lammers R, Häring HU: Insulin signal transduction: possible mechanisms for insulin resistance. *Clin Endocrinol*,1999; 107:97-106
- Ketter TA, Post RM, Theodore WH: Positive and negative psychiatric effects of antiepileptic drugs in patients with seizure disorders. *Neurology*,1999; 53: 53-67
- Kishi K, Muromoto N, Nakaya Y, Miyata I, Hagi A, Hayashi H, et al: Bradykinin directly triggers GLUT4 translocation via an insulin independent pathway. *Diabet*,1998;47:550-558

- Lakka HM, Laaksonen DE, Lakka TA, Niskanen LK, Kumpusalo E, Toumilehto J, et al: The metabolic syndrome and total cardiovascular disease mortality in middle-age men. *JAMA*, 2002;288: 2709-2716
- Lawler CP, et al: Interactions of the novel antipsychotic aripiprazole with dopamine and serotonin receptor subtypes. *Neuropsychopharmacol*, 1999; 20: 612-627
- Lee T, Seeman P, Tourtellotte WW, Farley IJ, Hornykeiwicz O: Binding of 3H neuroleptics and 3H apomorphine in schizophrenic brains. *Nature*, 1978; 274: 897-900
- Leibowitz S: Neurochemical systems of the hypothalamus: control of feeding and drinking behaviour and water-electrolyte excretion. En: *Handbook of the hypothalamus*, 1980;3: 299-438
- Mahmoud R: Differential effects of antipsychotics on type II diabetes: findings from a large health plan database. Presented at the 39<sup>th</sup> annual meeting of the *American College of Neuropsychopharmacol*, 2000;12:10-14
- Marengo S, Weinberger DR: The neurodevelopmental hypothesis of schizophrenia: following a trail of evidence from cradle to grave. *Dev Psychopathol*, 2000;12(3):501-27

- Matthaei S, Stumvoll M, Kellerer M, Haring HU: Pathophysiology and pharmacological treatment of insulin resistance. *Endocr Rev*,2000; 21: 585-618
- Melkerson K, Hulting AL, Brismar KE: Elevated levels of insulin, leptin and blood lipids in olanzapine-treated patients with schizophrenia or related psychoses. *J Clin Psychiat* 2000;61:742-749
- Melkersson K, Hulting AL, Brismar KE: Elevated levels of insulin, leptin and blood lipids in olanzapine-treated patients with schizophrenia and related psychoses. *J Clin Psychiat*, 1999; 60:556-557
- Meltzer HY, Matsubara S, Lee JC: Classification of typical and atypical antipsychotic drugs on the basis of dopamine D1, D2 and serotonin2 pKi values. *J Pharmacol Exp Ther*,1989; 251: 238-246
- Mueser KT, McGurk SR: Schizophrenia. *Lancet*,2004,19;363:2063-72
- National cholesterol education program expert panel on detection, evaluation and treatment of high blood cholesterol in adults (adult treatment panel III). Executive summary of the third report of the national cholesterol education program (NCEP) Expert panel on detection, evaluation, and treatment of high blood cholesterol in adults (Adult treatment panel III). *JAMA- J Am Med Assoc*,2001;285: 2486-2497

- Newman SC, Bland RC: Mortality in a cohort of patients with schizophrenia: a record linkage study. *Can J Psychiatry*,1991;36(4):239-45
- Organización Mundial de la Salud, Clasificación Internacional de las enfermedades, Décima revisión. 1990
- Organización Mundial de la Salud. 2001
- Pycock CJ, Kerwin RV, Carter CJ:Effect of lesion of cortical dopamine terminals on subcortical dopamine receptors in rats. *Nature*,1980, 3;286(5768):74-6
- Randle PJ, Garland PB, Hales CN, Newsholme EA: The glucose fatty-acid cycle: its role in insulin sensitivity and the metabolic disturbances of diabetes mellitus. *Lancet*,1963;1:785-789
- Remington G, Kapur S: Atypical antipsychotics: are some more atypical than others?. *Psychopharmacol*,2000;148: 3-15
- Sacks FM: Metabolic Syndrome: Epidemiology and consequences *J Clin Psychiat*, 2004; 65(suppl 18):3 -12

- Seeman P, Tallerico T: Rapid release of antipsychotic drugs from dopamine D2 receptors: an explanation for low receptor occupancy and early clinical relapse upon withdrawal of clozapine and quetiapine. *Am J Psychiat*,1999; 156: 876 – 884
- Scherrer U, Randin D, Tappy L, Vollenweider P, Jéquier E, Nicod P: Body fat and sympathetic nerve activity in healthy subjects. *Circulation*,1994;89:2634-2640
- Silvestri S, Seeman MW, Negrete JC, Houle S, Shammi CM, Remington GJ, et al: Increased dopamine D2 receptor binding after long-term treatment with antipsychotics in humans: a clinical PET study. *Psychopharmacology*,2000; 152: 174-180
- Shimizu H, et al. Leptin stimulates insulin secretion and synthesis in HIT-T 15 cells. *Peptides* 1997;18:1263-1266
- Síndrome metabólico, desarrollo simultáneo de enfermedades crónicas  
Comunicado de prensa No. 379. 2005 SSA
- Staal WG, Hulshoff Pol HE, Schnack HG, Hoogendoor ML, Jellema K, Kahn RS: Structural brain abnormalities in patients with schizophrenia and their healthy siblings. *Am J Psychiatry*.2000,157 (3);416-421

- Stanley BG, Butterfield BS, Grewal RS: NMDA receptor coagonist glycine site: evidence for a role in lateral hypothalamic stimulation of feeding. *Am J Physiol*, 1997; 273: 790-796
- Tacott L: Eating disorder and epilepsy in mice lacking 5-HT<sub>2c</sub> serotonin receptors. *Nature*, 1995;374:542-546
- Thonnard-Neumann E: Phenothiazines and diabetes in hospitalized women. *Am J Psychiat*, 1968;124:978-982
- Wirshing D, Wirshing WC, Kysar L, Berisford MA, Goldstein D, Pashdag J, et al: Novel antipsychotics: comparison of weight gain liabilities. *J Clin Psychiat*, 1999;60:358-363
- Yanovski JA, Yanovski SZ: Recent advances in Basic obesity research. *JAMA-J Am Med Assoc*, 1999; 282: 1504-1506

