

**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA
DEPARTAMENTO DE PSICOLOGÍA MÉDICA, PSIQUIATRÍA Y SALUD
MENTAL**

Tesis:

**Presencia de Síndrome Metabólico en pacientes Esquizofrénicos Hospitalizados
con antipsicóticos atípicos y típicos: Un estudio comparativo**

Que para obtener el diploma de especialista en Psiquiatría presenta:

Gabriela Flores Maldonado

TUTOR TEORICO.

DRA. MARGARITA BECERRA PINO

TUTOR METODOLÓGICO

DRA. ROSA L. DIAZ MARTINEZ

México D. F.

Noviembre 2007



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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

ÍNDICE	
INTRODUCCIÓN	3
ANTECEDENTES	4
SÍNDROME METABÓLICO	4
SÍNDROME METABÓLICO Y ESQUIZOFRENIA	7
JUSTIFICACIÓN	12
HIPÓTESIS	13
MATERIAL Y MÉTODOS	13
RESULTADOS	16
ANÁLISIS ESTADÍSTICO	16
DISCUSIÓN	20
CONCLUSIÓN	23
REFERENCIAS	24

Introducción.

El Síndrome Metabólico (SM) es una entidad que empezó a ser vislumbrada hace menos de 30 años y que progresivamente ha ido ganando importancia por su elevada prevalencia y su capacidad de predecir riesgos vinculados a la diabetes mellitus y las enfermedades cardiovasculares. Una de las poblaciones más susceptibles de sufrirlas son los pacientes psiquiátricos y dentro de ellos, los pacientes esquizofrénicos al parecer tienen múltiples factores asociados que pueden provocar su manifestación por lo que es prioritario realizar una descripción de su presencia para realizar intervenciones tempranas y mejorar la calidad de vida y supervivencia, así como tomar en cuenta la influencia de el tratamiento con antipsicóticos tanto típicos como atípicos en la presencia de SM en los esquizofrénicos y la comparación entre ambos.

Para ello se realizó este trabajo, el cual evaluó la presencia de SM en 62 pacientes esquizofrénicos hospitalizados en el Hospital Psiquiátrico Fray Bernardino Álvarez, para ello se tomaron los estudios de laboratorio realizados durante su hospitalización, índice de masa corporal (IMC) y el tratamiento farmacológico bajo el cual se encontraban tratados. Se realizó descripción de la muestra y análisis de asociación entre tipo de fármaco y presencia de SM. Se realizó un estudio comparativo entre el tratamiento con antipsicóticos típicos y antipsicóticos atípicos y la presencia de síndrome metabólico. Los resultados mostraron que sólo un paciente cumplía los criterios de SM, que se encontraba tratado con zuclopentixol.

Antecedentes

El concepto de Síndrome Metabólico (SM) surgió a partir del reconocimiento por parte de Gerald Reaven en 1988 de una constelación de factores de riesgo que identificó como "síndrome X" (1); posteriormente recibió diversas denominaciones y definiciones, que aparece en la bibliografía con una frecuencia creciente, y recientemente su existencia ha sido cuestionada por instituciones y autores prestigiosos (2,3).

Definición

El SM siempre fue definido en base a la coexistencia de diversos componentes; los considerados han ido variando a lo largo del tiempo. En la primera formulación del concepto de SM, por Reaven en 1988, atribuido a resistencia a la insulina/hiperinsulinemia, los componentes eran: intolerancia a la glucosa, triglicéridos elevados, colesterol HDL descendido y presión arterial elevada (1).

La definición de la Organización Mundial de la Salud (OMS) de 1999 exige la presencia necesaria del componente glucídico y además dos o más de los otros cuatro factores (4). El componente dislipidémico puede ser hipertrigliceridemia o "hipoHDL colesteroemia", uno de los cinco componentes, es la microalbuminuria $<20\mu\text{g}/\text{min}$ o la relación albúmina / creatinina $>30\text{mg}/\text{g}$. La definición del National Cholesterol Education Program, Adult Treatment Panel III (NCEP ATP III) del 2001 desdobra la dislipidemia en sus dos componentes: triglicéridos y colesterol HDL y no privilegia ninguno de los componentes; simplemente exige la presencia de tres o más de ellos (5). La definición de la International Diabetes Federation (IDF) de 2005 exige como necesaria la presencia de sobrepeso/ obesidad y dos o más de los otros componentes (6).

Se recomienda medir la cintura a nivel de la línea media entre los bordes costales inferiores y las espinas ilíacas antero superiores posterior a una espiración normal, para las de origen europeo, los límites son 94 cm para el hombre y 80 cm para la mujer, y se mantienen los límites de 102 y 88 cm para los norteamericanos. Al mismo tiempo se proponen otros límites para poblaciones de otros orígenes.

Fisiopatología

En el centro de su fisiopatología se encuentra la resistencia a la insulina, mecanismo que une a la mayoría de los componentes del síndrome (Figura 1).

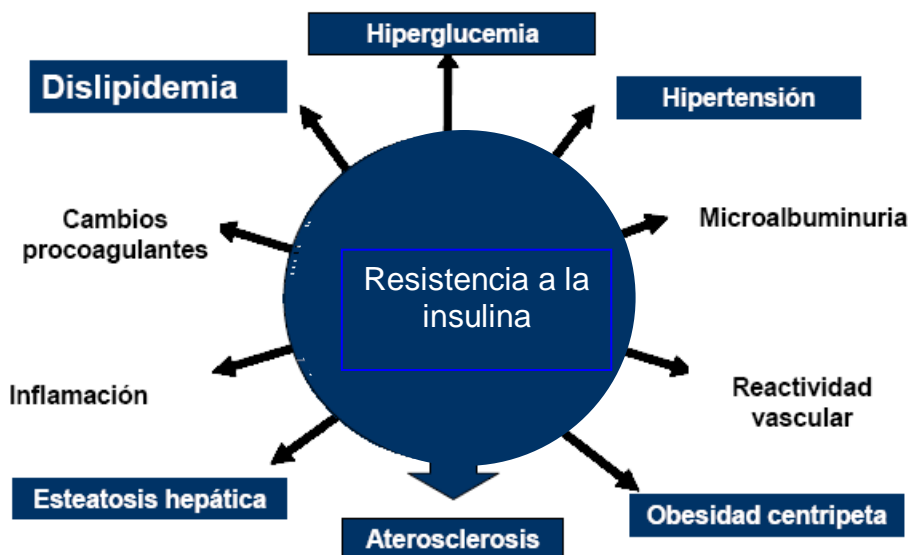


Figura 1. Relación entre la resistencia a la insulina y los componentes del síndrome metabólico.

Figura 1. Fisiopatología de resistencia a la insulina y SM. Aguilar-Salinas C, Rojas R, Gómez-Pérez FJ, Franco A, Olaiz G, Rull JA, Sepúlveda J. Síndrome metabólico: un concepto en evolución. Gac Méd Méx Vol. 2004; 140, (Supl 2): 13-23

Sin embargo, varias de las características del síndrome no pueden ser explicadas por la resistencia a la insulina. Por ello, la Organización Mundial de la Salud recomendó identificar a la enfermedad como "el síndrome metabólico", en vez de síndrome de resistencia a la insulina. La resistencia a la insulina se define como una menor respuesta hipoglucemiante en respuesta a la hormona. Como mecanismo de compensación, la concentración de insulina aumenta y modifica el patrón de secreción de la hormona (7). Estas definiciones tradicionales son insuficientes para describir la complejidad de la fisiopatología del síndrome metabólico. La insulina tiene múltiples efectos que varían dependiendo el órgano en estudio. Estimula la síntesis de lípidos y proteínas en el músculo y en el hígado; a su vez reprime la liberación de ácidos grasos en el tejido adiposo. Además, participa en la regulación de diversos factores de coagulación, de la función del endotelio, del metabolismo de diversas lipoproteínas, de la síntesis de las hormonas sexuales y del crecimiento.

En el síndrome metabólico, la gravedad de la resistencia a la insulina varía entre los tejidos. El defecto es mayor en el músculo estriado, en la grasa y en el hígado; en contraste, el ovario y la piel son sensibles a su acción. Por lo tanto, la resistencia a la insulina selectiva del síndrome metabólico causa múltiples alteraciones metabólicas además de anomalías en el metabolismo de carbohidratos (8). La complejidad de la fisiopatología resulta en un cuadro clínico diverso y variable. Los componentes mayores son las alteraciones del metabolismo de las lipoproteínas, la hipertensión arterial, la hiperglucemia y la obesidad abdominal.

Otras manifestaciones clínicas son consideradas como componentes menores por ser menos frecuentes o por existir con menor evidencia de su relación con el síndrome. Estas incluyen, entre otras, a diversos cambios pro trombóticos o que inhiben la fibrinólisis, inflamación crónica de bajo grado, esteatosis hepática, la hiperuricemia y al hiperandrogenismo (en las mujeres). Algunos de estos componentes pueden interrelacionarse entre sí, sin la participación de la resistencia a la insulina. Por ejemplo, la dislipidemia del síndrome metabólico puede inducir una reacción

inflamatoria de bajo grado. Aún más, cualquiera de los componentes puede ser causado por mecanismos distintos de la resistencia a la insulina. Pese a su complejidad, el concepto "síndrome metabólico" es valioso porque integra los mecanismos por los que la resistencia a la insulina favorece la progresión de la aterosclerosis y otorga al clínico una visión integral del problema.

Prevalencia del SM

La prevalencia del SM está afectada por una gran variabilidad, que depende de la definición utilizada y de las características de los grupos en los que se estudia. Se han encontrado prevalencias muy variables de un país a otro, con porcentajes llamativamente bajos en Francia y altos en Estados Unidos (9).

El SM y la edad

La prevalencia del SM aumenta con la edad, en forma paralela a lo que sucede con la prevalencia de sus componentes individuales. En el estudio NHANES, la prevalencia del SM fue de 6,7% en personas entre 20 y 29 años y ascendió gradualmente con la edad hasta llegar a 43,5% en personas entre 60 y 69 años, y de 42% para personas con edad mayor a 70 años (10).

El SM y el sexo

No existen mayores diferencias sistemáticas en la prevalencia del SM según el sexo cuando se analiza la literatura. En el estudio Framingham la prevalencia fue de 26.8% en hombres y de 16.6% en mujeres (11). En mujeres, al producirse la menopausia aumenta la prevalencia del SM, coincidiendo con incrementos de la obesidad central, cambios hacia un perfil lipídico más aterogénico, y aumentos de niveles de glucosa e insulina (12).

SM y estrés.

La mayor parte de las patologías psiquiátricas están asociadas a estrés, por ello es imprescindible conocer la influencia de éste en el SM.

Existen dos vías patológicas del estrés: la adrenal y la de los mediadores inflamatorios. Al incrementarse estos últimos se consideran marcadores importantes de riesgo cardiovascular. En momentos de estrés se genera una respuesta hormonal compleja que puede amplificarse en los pacientes obesos. En estos pacientes, en los días de trabajo, hay un aumento generado por el estrés físico y mental de la secreción de ACTH y secundariamente, del cortisol en orina de 24 horas [13.]

La activación de CRH, la ACTH y el cortisol causa inhibición de otras hormonas (GnRH, GH, TRH y TSH) que puede contribuir al desarrollo de obesidad visceral con sus comorbilidades cardiovasculares y metabólicas [14.]

La obesidad abdominal está asociada con un hipercortisolismo relativo y estos pacientes desarrollarán un fenotipo consistente con resistencia a la insulina, hipertensión arterial y acumulación de grasa intraabdominal característicos también del SM (SM). En modelos animales que tienen anormalidades genéticamente determinadas para la secreción de CRH se ha encontrado una respuesta exagerada al estrés, acompañada de obesidad. Además, en estos animales se demuestra hiperactividad del sistema nervioso simpático frente al estrés, lo cual contribuye de

manera adicional a la resistencia a la insulina, la acumulación de grasa corporal y la hipertensión arterial. Teniendo en cuenta que el SM se encuentran alteraciones similares se podría concluir que el tipo de respuesta al estrés por parte de los individuos obesos podría estar relacionado con polimorfismo en los genes para estos receptores (1).

SM y psicopatología

Los factores psicológicos parecen asociarse con el riesgo de SM. En una cohorte de 425 mujeres controladas durante 7.4 años, la prevalencia de SM fue mayor entre quienes tenían niveles elevados de depresión, tensión e ira; a su vez, quienes cumplían con criterios de SM al ingreso, tuvieron más ansiedad e ira al fin del período de seguimiento (15).

La depresión vista como una respuesta de mala adaptación al estrés en una entidad clínica que además de sus componentes psicológicos y sociales, afecta múltiples parámetros biológicos que, como ya se mencionó en el caso del estrés, llevan entre otros problemas a un incremento del riesgo cardiovascular. Además de la desregulación del eje HHA y de la hiperactividad adrenérgica sostenida, se ha descrito una regulación hacia arriba de los receptores 5HT₂ en las plaquetas y el cerebro, los cuales favorecen la activación del factor IIb/IIIq promoviendo así la agregación plaquetaria y la formación de trombos (16), con un riesgo equiparable entre sexos. (17)

Esquizofrenia y SM

El paciente esquizofrénico presenta un elevado riesgo del llamado síndrome metabólico. Hábitos derivados de la enfermedad, como el sedentarismo, así como alteraciones del metabolismo asociados con ella, como un aumento de la resistencia a la insulina, del cortisol y de la hiperglucemia se ven potenciados por los efectos secundarios de una gran parte de los antipsicóticos, dando como resultado la asociación de una serie de factores de riesgo que disminuyen la esperanza de vida de estos pacientes. Ahora sabemos que el factor neurotrófico derivado del cerebro se expresa menos en pacientes obesos con una alimentación rica en azúcares simples y grasas saturadas, antioxidante en sujetos con dietas hipercalóricas. La actividad física aumenta la expresión de neurotrofinas y de HSP (proteínas del choque térmico), que son un restaurador cerebral y un citoprotector, respectivamente, por lo que cabe suponer que el sedentarismo tendrá el efecto contrario. Todo ello confirma experiencias clínicas de muchos psiquiatras que han comprobado que la mejoría de muchos enfermos va unida a la introducción de hábitos saludables tan sencillos como controlar la alimentación (disminución de las calorías y cambio de la ingesta de alimentos ricos en grasas saturadas por la de pescados y la de glúcidos simples por hidratos de carbono complejos), practicar de manera cotidiana una actividad física, eliminar el tabaquismo (18,19).

Los pacientes con esquizofrenia parecen tener mayor riesgo de padecer SM (20). Utilizando la base de datos del Clinical Antipsychotic Trials of Intervention Effectiveness (CATIE), se determinó la prevalencia de SM en 1.460 pacientes esquizofrénicos y se encontró que 43% cumplían con el criterio de SM de la AHA/NHLBI. Comparados con pacientes no esquizofrénicos de la misma edad, sexo y raza, la prevalencia de SM entre los esquizofrénicos fue 138% mayor en hombres, y 251% mayor en mujeres. El 73% de las mujeres y 37% de los hombres cumplía con el criterio de cintura utilizado en la definición de SM (21).

La alta prevalencia de SM en esquizofrénicos se ha vinculado a sus hábitos de alimentación, con elevada ingesta de comidas (20). También puede contribuir a la alta prevalencia de SM en estos pacientes el uso de medicación antipsicótica, que tiene efectos adversos sobre distintos componentes del SM, como se muestra en el cuadro 1, lo cual obliga al control de estos efectos cuando se utiliza tal medicación (21). Se ha encontrado una elevada prevalencia de SM en pacientes esquizofrénicos en Suecia: 34,6%; la prevalencia del SM se asoció con el uso de clozapina: 48% de los pacientes tratados con este fármaco tenían criterios de SM (22).

Cuadro 1 EFECTOS DE FÁRMACOS ANTIPSICÓTICOS SOBRE COMPONENTES DEL SÍNDROME METABÓLICO

Fármaco	Ganancia de peso	Riesgo de diabetes	Empeoramiento el perfil lipídico
Clozapina	++++	+	+
Olanzapina	+++	+	+
Quetiapina	++	D	D
Risperidona	++	D	D
Ziprasidona	+-'	=	=
Aripiprazol	+-'	=	=

(+) Aumento, (+-') sin efecto, (D) resultados discrepantes, (=) nuevos fármacos con pocos datos a largo plazo. Tomado del Consenso 2004 de ADA/APA

En un meta-análisis efectuado por Allison y cols(23) al en el que se compara el índice de masa corporal (ICM) de sujetos normales de una población de casi 100.000 personas con esquizofrenia se llega a la conclusión de que los pacientes con esta enfermedad son más obesos que la población general, lo que sugiere que el aumento de peso inducido por antipsicóticos es un factor importante para un grupo significativo de sujetos. El problema de la obesidad en los pacientes con esquizofrenia es tan serio que, citando a Fontaine y cols (24) con la misma crudeza que él lo expone, si con el uso de clozapina podemos prevenir 492 muertes por suicidio por 100.000 esquizofrénicos, con el aumento de peso inducido por el uso de antipsicóticos se producirán 416 muertes (datos basados en el Framingham Heart Study y citados por Fontaine). Se trata de una estimación muy dura, pero quizá nos ayude a situar el problema en su contexto real y dramático. Hay que añadir que este aumento de peso es mayor en pacientes jóvenes no obesos y se produce en las primeras semanas de tratamiento (25).

Aunque en algún caso hay estudios que relacionan el aumento de peso con una mayor respuesta terapéutica a antipsicóticos atípicos, como la clozapina y la olanzapina, no con la risperidona (26). La mayoría de los estudios indica que este aumento de peso es independiente del sexo, la gravedad, la co medicación y el pronóstico (27). Por otro lado, casi todos los antipsicóticos atípicos inducen en mayor o menor medida este aumento de peso, con la excepción de la ziprasidona (28).

En el estudio EIRE (29), realizado en España en 636 pacientes, se observó un aumento de peso tras el tratamiento con antipsicóticos > 7%; el mayor porcentaje correspondió a la olanzapina (45,7%), seguida de la risperidona (30,6%) y el haloperidol (22,4%). Este aumento de peso documentado en muchos de los enfermos con esquizofrenia añade un factor de riesgo más a los causados por los

fármacos, el tabaquismo, el aislamiento, y otros factores tan habituales en este colectivo de pacientes. De hecho, se ha documentado el agravamiento de la diabetes en adultos (MOD) en pacientes que tomaban clozapina y olanzapina, respectivamente, por lo que se recomienda seguir de cerca la glucemia en los enfermos con esquizofrenia que toman antipsicóticos atípicos (30, 31). Por tanto, no extraño que la esperanza de vida sea menor en los pacientes con esquizofrenia (32,33,34) por un lado por el agravamiento de enfermedades subyacentes, por otro lado por los antipsicóticos y sus riesgos cardíacos (35, 36) por la polifarmacia (37), por la incidencia de tabaquismo y hábitos de vida poco saludables (38) y finalmente, por sí misma, tal como subrayan Rosh y cols (39) Es conveniente resaltar este último aspecto, ya que en algunos estudios se ha comprobado que los pacientes con esquizofrenia sin tratamiento antipsicótico presentan una mayor resistencia a la insulina y valores plasmáticos de glucosa, insulina y cortisol más elevados que en la población normal (40). A ello habría que añadir que en algunos estudios se relaciona la obesidad con la falta de cumplimiento en la medicación de los pacientes (41,42), aspecto de gran importancia clínica. En este sentido, aparece como un inmenso contrasentido la baja atención que los facultativos (en general) prestan a este síndrome en estos pacientes (43).

En muchos trabajos se ha obtenido un ICM similar entre población general y los pacientes diagnosticados de un primer episodio de esquizofrenia; sin embargo, los valores de los pacientes crónicos son significativamente más altos, lo que indica que la obesidad en estos pacientes está relacionada con la medicación y/o el curso de la enfermedad (44). En algunos estudios se ha postulado la supuesta relación entre la ganancia de peso y el mejor pronóstico en los pacientes, e incluso se han definido marcadores (como el factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α) del aumento de peso a largo plazo, aunque son pocos los que sustentan ambas hipótesis; no obstante, el aumento de TNF- α con el uso de clozapina está bien documentado (45).

Paykel y cols (46) denominaron *carbohydrate craving* al deseo imperioso de tomar dulces cuando se comenzaba el tratamiento con amitriptilina. Muchos clínicos han escuchado en las consultas comentar a los familiares de un paciente tratado con algunos antidepresivos (como la amitriptilina) o antipsicóticos que su apetito ha aumentado (sobre todo de hidratos de carbono).

Tras diversos estudios se ha determinado que los medicamentos que inducen un aumento de peso interfieren, de alguna manera, en el feedback que regula la ingesta y el apetito, de manera similar al efecto que se produce en otras enfermedades psiquiátricas, como la bulimia, y que en este hecho están implicadas interacciones medicamentosas con los sistemas monoaminérgico y colinérgico, así como con la hiperprolactinemia que algunos causan. En términos generales, la neurotransmisión de tipo alfaadrenérgica se relaciona con un aumento del apetito, mientras que la betaadrenérgica, histaminérgica, dopaminérgica y serotoninérgica provoca saciedad, al tiempo que la colinérgica no parece afectar al apetito (47). Pero también es posible que la leptina tenga mucho que ver. Se trata de una hormona proteínica producida por los adipocitos (también por la placenta y sistema digestivo). Su gen (ob en ratones y LEP en humanos) y su expresión (la leptina) fueron identificados por primera vez hace 6 años por un equipo de investigadores de la Universidad de Harvard, dirigidos por Jeffrey Friedman; éste fue clonado y secuenciado en 1994 y tiene la característica de expresarse solamente en el tejido adiposo (48).

En el ratón ob/ob, las mutaciones de este gen producen obesidad, hiperfagia, hiperglicemia, resistencia a la insulina, hipotermia e infertilidad. En el ser humano está comprobada su relación con

la obesidad, e incluso se han descrito manifestaciones similares en pacientes en los que hay evidencia de un déficit congénito de leptina secundario a una delección en el gen codificador (49).

En el ser humano, la leptina está presente en la sangre periférica en forma libre y unida a proteínas. Datos recientes sugieren que posee un ritmo de secreción pulsátil, siguiendo un ritmo circadiano (50). Es importante, en el ámbito clínico, saber que el IMC y el sexo predicen el 63% de la varianza de leptina plasmática. El receptor de la leptina fue identificado en 1995 mediante el empleo de leptina marcada y se puso de manifiesto su presencia en los plexos coroideos, el núcleo arcuato, el hipotálamo y la eminencia media (51). Posee una estructura similar a la de la interleucina 6 (IL-6); está compuesto por una zona externa receptora de 816 aminoácidos, un dominio transmembrana corto de 34 aminoácidos y un dominio citoplasmático largo efector, cuya función es activar las señales intracelulares, en general a través de la proteína G. Posteriormente se han identificado receptores en otras zonas cerebrales y, además, una distribución amplia en otros tejidos periféricos del organismo.

Los mecanismos por los cuales el sistema nervioso central (SNC) regula el metabolismo de la glucosa en respuesta a la leptina no se conocen a la perfección, ya que son muy complejos. No hay mucha información acerca de los valores de leptina en los pacientes con esquizofrenia, pero la que hay parece confirmar que son bajos (52), aunque aumentan algo con la mayoría de los antipsicóticos atípicos, como clozapina y olanzapina, mientras que no lo hacen tanto con la quetiapina y prácticamente no varían con la risperidona (53). Hasta el momento no hay evidencia de que la leptina induzca obesidad en pacientes tratados con antipsicóticos. En la mayoría de los pacientes con esquizofrenia obesos, los elevados valores plasmáticos de leptina parecen ser la consecuencia, más que la causa, de la obesidad; sin embargo, esto no significa que esta elevación sea inocua, ya que afecta a la presión arterial y al metabolismo de los hidratos de carbono y los lípidos (54). No obstante, lo que está documentado es que los pacientes con esquizofrenia tratados con olanzapina presentan un aumento plasmático de leptina y un incremento del peso. En pacientes que toman clozapina, la leptina no aumenta significativamente y, sin embargo, el aumento de peso es el más representativo (55).

Hay evidencias que indican que la leptina desempeña un papel en el mantenimiento de la fluidez de la membrana de los eritrocitos, lo que contribuye a mantener las propiedades reológicas de la sangre y, por tanto, está en íntima relación con el endotelio vascular, es decir, la presión arterial y las enfermedades cardiovasculares (56).

En animales, la hiperleptinemia induce hipertensión (57) y, de hecho, en este momento se estudia la relación entre la leptina y el óxido nítrico (NO), ya que en algunos estudios se ha observado que la leptina incrementa el metabolismo de la serotonina por inhibición de la síntesis en el cerebro de NO (58). Por tanto, no es extraño que los cambios que afectan a la leptina plasmática debido a las alteraciones (aún desconocidas en su mayor parte) de los enfermos mentales generen una cascada de acontecimientos metabólicos y puedan alterar, por sí mismos, el curso de la enfermedad mental.

Hay pocos estudios sobre los hábitos alimenticios de estos pacientes en comparación con los de la población general, pero en los que hay se confirma que son similares en cuanto al contenido en macronutrientes, aunque curiosamente son mucho más monótonas y el mismo alimento se repite una y otra vez. (59).

El tipo de grasa ingerido en la dieta es muy importante en estos pacientes. Una dieta rica en azúcares simples y ácidos grasos saturados reduce la expresión del factor neurotrófico derivado del cerebro (BDNF); de hecho, la presencia de valores bajos de BDNF se asocia con la resistencia a la insulina y el síndrome metabólico. La grasa ingerida con los alimentos tiene una función dual en el organismo, ya que a su función energética se asocia una importante función como reguladora de la expresión génica que, a su vez, afecta al metabolismo de los lípidos, los hidratos de carbono y las proteínas, así como al crecimiento celular y a su diferenciación. Los ácidos grasos interactúan con el genoma a través de distintos mecanismos que incluyen diversos factores de transcripción (PPAR, LXR, HNF-4, NF-kappaB y SREBP), y lo hacen mediante enzimas reguladoras de vías metabólicas, como la ciclooxigenasa, la proteincinasa C o los cambios en la estructura de la membrana celular que afecta a los receptores de la proteína G o del receptor ligando de la tirosincinasa (60). No es, pues, extraño que abunden los trabajos en los que se relacionan los cambios en la ingesta de grasas (con un aumento de las derivadas de pescado n-3) con la mejoría clínica de estos pacientes (61).

En este sentido, ya hay varias publicaciones de paneles de expertos en las que se recomienda controlar el aumento de peso, la glucemia, el perfil lipídico y, según el antipsicótico empleado, vigilar la prolactina (risperidona), el intervalo QT en el electrocardiograma (ziprasidona) o realizar ecocardiogramas (clozapina) (62). Todo ello tiene como objetivo controlar no sólo los clásicos efectos secundarios de los antipsicóticos, sino también el síndrome metabólico⁶³, tal como recomiendan la American Diabetes Association, la American Psychiatric Association y la American Association of Clinical Endocrinologists en una reciente reunión de consenso (64).

En México no hay estudios publicados sobre la presencia de SM en los pacientes con esquizofrenia, hay reportes de población general y SM. (65)

Justificación

La esquizofrenia es una enfermedad que afecta la vida a temprana edad, la prevalencia del SM es mayor en la población mexicana que la encontrada en poblaciones caucásicas. En la Encuesta Nacional de Enfermedades Crónicas(65), se obtuvo información de 15,607 sujetos; la tasa de respuesta fue mayor a la esperada (82.5%), ajustada por edad fue de 13.61% con la definición de la OMS y de 26.6% con los criterios del NCEP, sin importar la definición empleada, casi el 40% de los casos afectados eran menores de 40 años, los pacientes que son afectados presentan una disminución en su esperanza de vida con un aumento excesivo en la mortalidad, presentándose un aumento en la frecuencia de diversos trastornos somáticos, dentro de estos se encuentra la Diabetes Mellitus tipo 2 y la patología cardiovascular, partes constituyentes del Síndrome Metabólico caracterizado por un fenotipo con una distribución de grasa de tipo visceral.

La razón exacta de que este síndrome se presente en la esquizofrenia no esta clarificada por completo; múltiples factores como el estilo de vida, una dieta pobre y falta de ejercicio pueden contribuir a desarrollarla. Alternativamente una sobre actividad de el eje Hipotalámico-hipófisis-adrenal lleva al desarrollo de hipercortisolemia que puede resultar también en una acumulación de grasa visceral, es por ello de vital importancia realizar un estudio que nos lleve a describir el SM en pacientes esquizofrénicos mexicanos, así como ayudar con la información obtenida de este estudio a implementar estrategias preventivas fomentando los estilos de vida saludable como el ejercicio diario, y una dieta que cumpla con las reglas de la alimentación desde la detección de la esquizofrenia, además de la detección oportuna del síndrome metabólico en esquizofrénicos utilizando los criterios aplicados a este estudio, considerando que los recursos materiales utilizados en este estudio son accesibles para todos los pacientes esquizofrénicos mexicanos, por su bajo costo y porque son estudios de laboratorio con los que cuentan en todos los hospitales generales del país, incluyendo algunos centros de salud y con esto evitar el deterioro funcional temprano al que llevan las enfermedades crónico degenerativas como la Diabetes Mellitus.

Planteamiento del problema

Determinar si existen diferencias entre la presencia de SM en pacientes esquizofrénicos hospitalizados tratados con antipsicóticos típicos y atípicos en el hospital Psiquiátrico Fray Bernardino Álvarez.

Objetivo general y específicos.

General:

Identificar si existen diferencias entre la presencia de SM en pacientes esquizofrénicos hospitalizados con tratamiento a base de antipsicóticos típicos y atípicos.

Específicos:

- 1) Describir las características sociodemográficas de la muestra.
- 2) Describir las características del tratamiento farmacológico de la muestra.
- 3) Medir los niveles de glucosa, microalbuminuria, triglicéridos y colesterol en sangre en los pacientes esquizofrénicos.
- 4) Detectar la presencia de obesidad en pacientes esquizofrénicos.
- 5) Obtener las cifras de tensión arterial de los pacientes.
- 6) Integrar el diagnóstico de SM en los pacientes que reúnan los signos y síntomas correspondientes.
- 7) Observar la relación entre el SM y el tipo de antipsicótico.
- 8) Observar la relación entre el SM y el tiempo de tratamiento.
- 9) Describir la relación entre antecedentes familiares y SM.
- 10) Comparar la relación del SM de acuerdo al tipo de antipsicótico.

Hipótesis

Los pacientes esquizofrénicos tratados con antipsicóticos atípicos presentarán el SM con mayor frecuencia que aquellos que reciben típicos.

Metodología

1. Tipo de estudio:

Comparativo, transversal y observacional.

2. Universo de trabajo:

Pacientes psiquiátricos que acuden al Hospital Psiquiátrico "Fray Bernardino Álvarez" con diagnóstico de Esquizofrenia.

3. Muestra:

Se obtuvo una muestra no probabilística de los pacientes accesibles obtenida de manera secuencial hasta obtener 62 pacientes hospitalizados en Hospital Psiquiátrico Fray Bernardino Álvarez con diagnóstico de Esquizofrenia en cualquier subtipo de acuerdo a la CIE-10, de los cuales 33 fueron con antipsicóticos atípicos y 29 con antipsicóticos típicos.

Criterios de inclusión y exclusión

Inclusión

1. Pacientes con diagnóstico de Esquizofrenia de acuerdo al CIE 10 con edad entre 18 y 65 años
2. Que se encuentren en el servicio de hospitalización continua.
3. Que acepten participar en el estudio por escrito.
4. Que tengan pruebas de laboratorio en su expediente con química sanguínea, perfil lipídico y niveles de colesterol recientes (Último mes)
5. Que tengan tratamiento farmacológico con antipsicóticos de cualquier tipo.

Exclusión

- Enfermedad Médica no controlada o agitación psicomotriz importante que impida la adecuada cooperación de los pacientes.
- No cumplir con criterios de inclusión.
- Diagnóstico previo de DM II

Variables

Independiente:

Tipo de antipsicótico. Definición conceptual. Fármaco usado para tratar síntomas psicóticos.

Definición operacional: El tipo de fármaco antipsicótico usado en la muestra, dividido por generación del fármaco en típico y atípicos. Dicotómica.

Dependiente:

Síndrome metabólico. Definición conceptual. Presencia de una alteración en el metabolismo que trae consigo hiperinsulinemia y resistencia a la insulina.

Definición categórica. El SM será definido en base a los criterios de la OMS:

- Componente necesario presente:
 - Glucosa >110mg/dl. Ó diabetes tipo 2 previamente diagnosticada.
- Dos o mas de los siguientes factores:
 - Triglicéridos \geq 150 mg/dl.
 - HDL colesterol < 35mg/dl.
 - Obesidad IMC >30 kg/m².
 - Tensión Arterial elevada sistólica \geq 140 y diastólica \geq 90.
 - Microalbuminuria \geq 90

Instrumentos de evaluación y medición

Cuestionario sobre datos sociodemográficos y tratamiento farmacológico realizado ad-hoc.

Se incluirán los resultados de laboratorio realizados en el Hospital con perfil lipídico, niveles de colesterol y glucosa central. Toma de tensión arterial tomada por el investigador principal con baumanómetro previamente calibrado.

Procedimiento

El investigador principal acudió al servicio de hospitalización continua del Hospital participante en los meses enero a marzo, comentando con los jefes de servicio del área de hospitalización la realización del protocolo. Posterior de recibir la autorización por parte del jefe de servicio, se realizó una revisión de los expedientes para observar el diagnóstico de los pacientes, el tratamiento vigente, y si contaban con resultados de laboratorio recientes (en la hospitalización actual). De estos, se escogieron a los que cumplieran con los criterios de inclusión, eligiéndose aproximadamente la mitad con tratamiento antipsicótico atípico y la otra mitad con antipsicótico típico, setenta pacientes en total. Posterior a la selección de los pacientes, se les explico detalladamente tanto a su médico tratante como al paciente el objetivo del estudio. A los pacientes que consintieron en cooperar en el estudio (62 pacientes) se les realizaron mediciones de somatometría (medición de cintura, tensión arterial y aplicación del cuestionario) en aproximadamente 15 minutos. Los datos obtenidos fueron vaciados en una base de datos, realizándose el análisis estadístico en el programa SPSS v.13.

Análisis Estadístico

Se utilizó estadística descriptiva para analizar las características de la población así como X² para asociación entre presencia de los componentes del SM y asociación de variables categóricas como son sexo y tratamiento farmacológico. Se efectuó análisis de correlación para las variables numéricas, utilizándose Pearson ya que la muestra cumplió con los parámetros de normalidad para edad y resultados de laboratorio al realizar la prueba de Kolmogorov–Smirnov. Se realizó correlación con talla, peso, IMC y tiempo de tratamiento. Se efectuó análisis de varianza para muestras independientes entre los dos grupos para los resultados de laboratorio .

Recursos

Investigador Principal y asociado, expediente clínico y copias de la encuesta sociodemográfica. Apoyo y aprobación de las autoridades y comité de ética del Hospital Psiquiátrico "Fray Bernardino Álvarez".

Resultados

La muestra estuvo comprendida por 62 pacientes, de los cuales 32 fueron hombres (51.6%) y 30 mujeres (48.4%). Tuvieron una edad promedio de edad 35.64 años con una desviación estándar de 9.4 y el tiempo de tratamiento iba desde los 15 días hasta los 33 años con un promedio de 8.7 años. De los 62 pacientes, 12 presentaron antecedentes familiares de primer grado de hipertensión o diabetes (19.4%)

El tratamiento con antipsicótico usado por la muestra fue el siguiente (cuadro 1).

Cuadro 1. Tipos de antipsicóticos usados por los pacientes (n=62)

ANTIPSIKÓTICOS ATÍPICOS	Frecuencia	ANTIPSIKÓTICOS TÍPICOS	Frecuencia
CLOZAPINA	6 (9.7%)	PIPORTIL	2 (3.2%)
ZUCLOPENTIXOL	1 (1.6%)	PERFENAZINA	2 (3.2%)
OLANZAPINA	6 (9.7%)	TRIFLUOPERAZINA	5 (8.1%)
RISPERIDONA	14 (22,6%)	HALOPERIDOL	20 (32.3)
QUETIAPINA	6 (9.7%)		
Total	33 (53%)		29 (47%)

En cuanto a las variables clínicas de los pacientes, se describen en el siguiente cuadro. No se encontró en ningún paciente presencia de micro-albuminuria.

Cuadro 2. Descripción de las variables clínicas obtenidas de los pacientes por antipsicótico típicos y atípicos

	Pacientes con antipsicóticos Atípicos (n=33)		Pacientes con antipsicóticos Típicos (n=29)		F (p)
Variable	Promedio	Desviación estándar	Promedio	Desviación estándar	
GLUCOSA	98.46	8.70	90.86	13.37	1.655 (p=.203)
COLESTEROL	133.61	33.2	137.88	34.92	.493 (p=48)
TRIGLICÉRIDOS	131.76	73.07	114.97	53.97	.633 (.434)
HDL	42.80	13.95	37.66	11.48	2.37 (128)

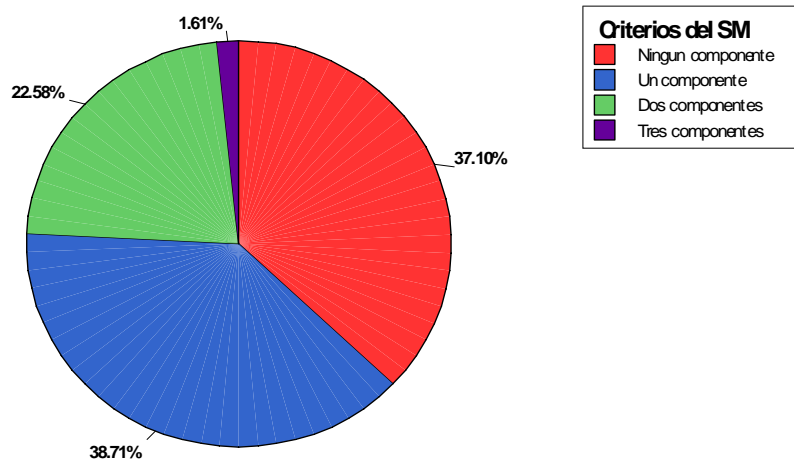
PESO	70.26	16.26	67.13	15.80	.275 (.602)
ALTURA (cm.)	162.42	8.53	164.25	10.26	.413 (.523)
MICRO ALBUMINURIA	-	-	-	-	-
IMC	26.62	5.68	25.46	4.72	.059 (.809)
TA DIASTÓLICA	113.22	6.89	113.05	7.86	3.13 (.082)
TA SISTÓLICA	73.85	5.71	75.69	6.67	1.73 (.193)

De todos los pacientes, 7 (11.3%) cumplieron con el componente necesario (glucosa más de 110), 24 (38%) cumplieron con un componente menor y 14 (22%) con dos componentes menores, sólo 1 (1.6%) cumplió con los tres componentes para SM, el cual se encontraba en tratamiento con un antipsicótico atípico. Los pacientes con fármacos atípicos presentaron de manera numérica mayor número de componentes pero sin llegar a la significancia estadística, ya que no se encontraron diferencias significativas entre los dos grupos se rechaza la hipótesis. Estos datos se presentan de manera completa en el cuadro 3 y en la grafica 1.

Cuadro 3. Componentes del SM cumplidos por los pacientes por tipo de fármaco.

Componente	Glucosa mayor de 110	Triglicéridos mayor o igual a 150	HDL colesterol menor a 35	IMC mayor a 30	Tensión arterial elevada	Micro albuminuria	Chí cuadrada (Sig.)
Atípicos	3	8	19	4	2	0	X ² =2.72 (p=4.36)
Típicos	4	8	7	6	1	0	
Total	7 (11.3%)	16 (25.8%)	26 (41.9%)	10 (16.1%)	3 (4.8%)	0	

Grafica I. Distribución de los componentes presentes para SM en la muestra.



Al realizar el análisis de asociación por cada uno de los antipsicótico y el número de componentes del SM se obtuvieron los siguientes datos (cuadro 4).

Cuadro 4. Asociación encontrada entre el tipo de antipsicótico y el número de componentes presentes del SM.

Antipsicótico	Chí cuadrada	Significancia
Quetiapina	.454	.929
Pipotiazina	1.72	.632
Olazapina	.454	.929
Haloperidol	3.106	.376
Zuclopentixol	62	.000
Clozapina	3.22	.359
Perfenazina	1.61	.656
Trifluoperazina	1.36	.714
Risperidona	3.08	.379

Esta asociación significativa puede explicarse por que el único paciente que cumplió con los componentes del SM se encontraba en tratamiento con zuclopentixol.

Se encontró asociación entre el IMC mayor a 35 (Chi cuadrado=5.28, $p=0.022$), TA diastólica alta (Chi cuadrada=19.98; $p<0.05$) y la glucosa elevada (Chi cuadrado=7.98, $p=0.005$) con el uso de zuclopentixol, lo que se explica ya que son los componentes del SM. No se encontró asociación significativa con otros componentes del SM y el tratamiento farmacológico. Tampoco se encontró

asociación con el sexo ($p=.619$) y el número de componentes del SM. El uso de medicamentos atípicos demostró asociación estadísticamente significativa con la presencia de triglicéridos elevados ($\chi^2=5.03$; $p=.025$), el resto de los criterios no mostró asociación.

Se realizó un análisis de correlación de Pearson entre la edad y las cifras de glucosa, dado que la muestra se comportó de una manera normal, según lo demostró la prueba de Kolmogorov - Smirnov ($Z=.577$, $p=.893$). Para ello se formaron cuatro rangos de edad, el primero se conformó de los 20 a 30 años ($n=16$, 25.8%), el segundo de los 31 a 40 años ($n=22$, 35.5%), el tercero de los 41 a 50 años ($n=21$, 33.9%) y el cuarto con más de 50 ($n=3$; 4.8%). Encontrándose una correlación positiva entre la edad y las cifras de glucosa ($r=.380$, $p=.002$), además de una correlación negativa entre niveles de HDL y niveles de glucosa ($r=-.289$, $p=.023$), una correlación positiva entre los niveles de triglicéridos con el IMC ($r=.338$, $p=0.007$) y la TA sistólica ($r=.461$; $p<0.05$). El tiempo de tratamiento no se correlacionó con ninguno de los componentes clínicos del SM.

Se realizó búsqueda de asociación entre el uso de antipsicóticos típicos y atípicos con la presencia de SM, sin encontrar asociación estadísticamente significativa, estos datos se presentan en el siguiente cuadro:

Cuadro 5. Asociación entre antipsicóticos típicos y atípicos con los componentes del SM.

	Típicos (56%) N=33	Atípicos (43%) N=29
Criterios secundarios	2.72 ($p=.436$)	2.723 ($p=.436$)
Criterios completos	2.723 ($p=.436$)	3.11 ($p=.375$)

Por último no se encontró una asociación estadísticamente significativa entre la presencia de algún componente del SM y el antecedente de hipertensión o diabetes en los familiares ($\chi^2=1.294$; $p=.741$). Estos datos se muestran en el Cuadro 6.

Cuadro 6. Ausencia de asociación entre la presencia de algún componente del SM y antecedentes de hipertensión o diabetes en los familiares (N=62).

Componente	Antecedente de diabetes (n=7)	Antecedente de hipertensión (n=5)	Sin antecedentes (n=50)	Valor de χ^2
Ninguno	3 (4.8%)	3 (4.8%)	17 (27.8%)	1.294 ($p=.741$)
Uno	3 (4.8%)	1 (1.6%)	20 (32.5%)	
Dos	1 (1.6%)	1 (1.6%)	12 (19.5%)	
Tres	0	0	1 (1.6%)	

DISCUSIÓN

Las enfermedades mentales severas (en particular la esquizofrenia) se asocian, según sugieren una serie de datos, a obesidad y diabetes (66). Basta recordar cómo Kretschmer relacionó la psicosis maniaco-depresiva con el biotipo pícnico o viscerotónico. En la época pre-farmacológica se observó que la obesidad y la intolerancia a la glucosa eran más frecuentes en los pacientes con esquizofrenia (con una prevalencia de hasta el doble de la de la población general). Algunos estudios actuales en pacientes no medicados apuntan en la misma dirección. En otras palabras: las enfermedades en las que habitualmente se usan los antipsicóticos atípicos conllevan, per se, un mayor riesgo de obesidad y diabetes.

Los nuevos antipsicóticos han revolucionado el tratamiento farmacológico de las psicosis, su empleo generalizado, así como su utilización en otras indicaciones, en las que el psiquiatra se apoya en su capacidad sedativa, con menores efectos extra-piramidales y en algunas ocasiones mejor efecto terapéutico en el control de los síntomas psicóticos. Además de sus ventajas, los atípicos han introducido una serie de efectos secundarios, que ponen en grave riesgo la salud del individuo.

Se ha reportado que los antipsicóticos, típicos o atípicos, se asocian a un aumento de peso. Un meta-análisis encontró que a las 10 semanas de tratamiento el aumento medio de peso era de 3.19 kg. con tioridazina, 4.45 kg. con clozapina, 2.92 kg. con sertindol, 2.10 con risperidona, 4.15 con olanzapina y 0.04 con ziprasidona (67). Dentro del grupo de los atípicos las dibenzodiazepinas (clozapina, olanzapina, quetiapina, por este orden) y la risperidona parecen los más claramente asociados al aumento de peso, aunque aún no se dispone de datos sobre la ziprasidona, el aripiprazol, ni sobre el amilsulpride. En nuestro estudio, al ser transversal no se pudo corroborar el aumento de peso en los pacientes; pero al corte, se encontró un IMC de 26.6 para los pacientes con antipsicóticos atípicos y de 25.46 para los típicos, los dos se encuentran dentro del rango de sobrepeso (de 25 a 29.9) coincidiendo con los reportes previos. Aunque existieron diferencias entre los dos grupos, estas no alcanzaron la significancia. Es posible que sea necesario un seguimiento a largo plazo, para observar si esta tendencia a un mayor aumento de peso en los pacientes con antipsicóticos atípicos se conserve. Por último, hay que resaltar que si bien la obesidad es un factor de riesgo para la aparición de dislipidemia y diabetes, se han descrito casos en los que los pacientes que tomaban atípicos desarrollaron estos problemas sin aumento de peso.

En cuanto al SM es uno de los principales problemas de salud en México. Sus dos complicaciones principales (la cardiopatía isquémica y la DM II) son las dos causas de muerte más frecuente en México desde el año 2000. Además participa en la fisiopatología de otros procesos degenerativos (68,69,70). La prevalencia elevada del síndrome metabólico de nuestra población lo convierte en uno de los principales problemas de salud de México; como se refirió anteriormente, la prevalencia ajustada por edad del SM era del 13.61% (73) según los criterios de la OMS, en nuestra muestra la prevalencia fue sólo del 1.6% en un paciente con antipsicótico atípico; esto no coincide con los múltiples estudios que demuestran una mayor presencia de SM en los pacientes esquizofrénicos.

La fisiopatología es atribuida a los hábitos del paciente, alteraciones metabólicas al parecer idiosincrásicas de la enfermedad aunándose a esto el tratamiento farmacológico (24-30), lo que resulta en múltiples factores que predisponen al SM. La prevalencia reportada en pacientes esquizofrénicos es del 34.6% (24) asociado especialmente a clozapina (4,25); este porcentaje dista

mucho del obtenido y resulta una lástima que no se tengan estudios previos sobre el SM en pacientes esquizofrénicos mexicanos para realizar una comparación entre una misma población.

Debemos considerar, para explicar esta baja prevalencia en los pacientes con fármacos atípicos, que los pacientes esquizofrénicos que acuden a nuestra institución generalmente pertenecen a la clase socioeconómica mas baja con familias disfuncionales; habitualmente con exiguos niveles de atención social y familiar, por lo que es común que presenten descuido en sus hábitos y recaídas constantes (71). Esto es especialmente claro en los pacientes hospitalizados, ya que las principales causas de internamiento son re-hospitalizaciones por suspensión de su tratamiento. Es esperable que el porcentaje de SM sea menor, explicado por deficiencias nutricionales de base, dado su falta de cuidado en los hábitos de auto-cuidado y alimentación por lo que sería adecuado en estudios sucesivos realizar la evaluación de los pacientes en pacientes internados como ambulatorios.

En muchos trabajos se ha obtenido un ICM similar entre población general y los pacientes diagnosticados de un primer episodio de esquizofrenia; sin embargo, los valores de los pacientes crónicos son significativamente más altos, lo que indica que la obesidad en estos pacientes está relacionada con la medicación y/o el curso de la enfermedad (72). En nuestro estudio no se replicaron estos resultados, ya que no se encontró asociación entre el tiempo de evolución y la presencia de SM, aunque por otro lado coincide al no encontrar asociación entre el sexo. Una perspectiva interesante en esta línea de investigación consiste en la comparación entre grupos de pacientes con reciente diagnóstico o presencia de cronicidad. Otra posibilidad es realizar un estudio naturalístico para observar en que momento el SM se desarrolla.

Con anterioridad a la irrupción de los atípicos ya se conocía que las fenotiazinas (pero no el haloperidol) producían cambios desfavorables en los lípidos sanguíneos (aumento de los triglicéridos, descenso del colesterol-HDL). Con los atípicos se ha observado una acción importante en este terreno, destacando nuevamente las dibenzodiazepinas. La clozapina produce elevaciones pronunciadas y rápidas de los triglicéridos y, más a largo plazo, del colesterol, mientras que se ha comunicado que la olanzapina produce elevaciones de los triglicéridos y del colesterol - LDL (73).

Dada la relevancia de la concentración de colesterol y la proporción de HDL y LDL en la enfermedad coronaria, se ha calculado que las alteraciones en el metabolismo lipídico inducidas por algunos atípicos pueden conducir a un incremento de la morbi-mortalidad cardiovascular muy importante (8). Nuestros resultados fueron consistentes con los estudios previos en cuanto a la elevación en los triglicéridos en la muestra de los pacientes con fármacos atípicos; si bien, todos los fármacos antipsicóticos muestran elevación generalizada de los triglicéridos, este fenómeno se había observado en mayor medida en los fármacos de segunda generación (atípicos) (26-30). Un punto que debemos considerar es: la mayor parte de los pacientes son relativamente jóvenes, con una edad promedio de 35 años. Lo que podría implicar que el tiempo de tratamiento aún no sea lo suficientemente largo como para desarrollar todos los componentes del SM, mostrando una incipiente elevación de los triglicéridos. Es necesario realizar estudios de seguimiento en esta misma población para observar si los pacientes que muestran niveles de triglicéridos altos desarrollarán en el futuro el SM.

En algunos estudios se ha postulado la supuesta relación entre la ganancia de peso y el mejor pronóstico en los pacientes, e incluso se han definido marcadores (como el factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α) del aumento de peso a largo plazo, aunque son pocos los que sustentan ambas

hipótesis; no obstante, el aumento de TNF-a asociado con el uso de clozapina está bien documentado (74). Desafortunadamente en nuestro estudio no se tomo en cuenta la evolución de los pacientes, dada la característica transversal, ni la severidad de psicopatología; por lo que seria deseable realizar una evaluación de los síntomas y observar si se encuentra una asociación entre la evolución y factores asociados al SM como TNF-a o la leptina (49).

El tipo de grasa ingerido en la dieta es muy importante en estos pacientes. Una dieta rica en azúcares simples y ácidos grasos saturados reduce la expresión del factor neurotrófico derivado del cerebro (BDNF); de hecho, la presencia de valores bajos de BDNF se asocia con la resistencia a la insulina y el síndrome metabólico. La grasa ingerida con los alimentos tiene una función dual en el organismo, ya que a su función energética se asocia una importante función como reguladora de la expresión génica que, a su vez, afecta al metabolismo de los lípidos, los hidratos de carbono y las proteínas, así como al crecimiento celular y a su diferenciación. Los ácidos grasos interactúan con el genoma a través de distintos mecanismos que incluyen diversos factores de transcripción (PPAR, LXR, HNF-4, NF-kappaB y SREBP), y lo hacen mediante enzimas reguladoras de vías metabólicas, como la ciclooxigenasa, la proteincinasa C, o los cambios en la estructura de la membrana celular que afecta a los receptores de la proteína G o del receptor ligando de la tirosincinasa (75). Existen trabajos en los que se relacionan los cambios en la ingesta de grasas (con un aumento en dietas de pescado con omega-3) y cierta mejoría clínica en los pacientes (76).

Desafortunadamente no se tomo en cuenta la dieta anterior, pero dado que se encontraban hospitalizados los pacientes seguían dietas relativamente controladas; si bien esta se caracteriza por tender a ser hipercalórica. El menú del hospital toma en cuenta una base de 2500 a 3000 calorías para la alimentación de los pacientes, no consideran ningún suplemento especial a no ser que se encuentre indicado y pueden acceder a comida "chatarra" por medio de una tienda dentro del hospital (77). Aún a pesar de todo esto, el grupo no presento una mayor presencia de SM, probablemente por la brevedad del internamiento para que este tipo de dieta tenga algún impacto.

Una de las carencias en el ámbito psiquiátrico es dejar de lado el resto de la economía, en este sentido, ya hay varias publicaciones de expertos en las que se recomienda controlar el aumento de peso, la glucemia, el perfil lipídico y, según el antipsicótico empleado, vigilar la prolactina (risperidona), el intervalo QT en el electrocardiograma (ziprasidona) o realizar ecocardiogramas (clozapina)(26,29) Todo ello tiene como objetivo controlar no sólo los clásicos efectos secundarios de los antipsicóticos, sino también el síndrome metabólico; tal como recomiendan la American Diabetes Association, la American Psychiatric Association y la American Association of Clinical Endocrinologists en una reciente reunión de consenso (8).

Es por ello que uno de los primeros pasos consiste en saber la presencia, y realizar de nuevo estudios para observar si los hallazgos encontrados en éste son consistentes. El estudio resulta valioso, dada la ausencia de estudios en población esquizofrénica mexicana sobre SM.

Conclusión.

En nuestro estudio encontramos un solo caso de SM que se encontraba en tratamiento con antipsicótico atípico, sin encontrarse diferencias estadísticamente significativas entre los pacientes con tratamiento antipsicótico atípico y típico por lo que se rechaza la hipótesis del estudio.

Los pacientes mostraron en general presencia de sobrepeso, especialmente en los pacientes con antipsicótico atípico sin lograr la significancia estadística. Los niveles de glucosa y colesterol revelaron ser ligeramente más altos en los pacientes con antipsicótico atípico, sin llegar a la significancia. Ningún paciente presentó micro-albuminuria y existió un aumento significativo de los triglicéridos en los pacientes con antipsicóticos atípicos comparados con los que tenían tratamiento con típicos. Las cifras de tensión arterial no mostraron diferencias significativas entre los dos grupos. No existió asociación entre la presencia del número de componentes para el SM y el tiempo de tratamiento. No existió asociación entre la presencia de número de componentes del SM y antecedentes familiares de DM o Hipertensión. No existían diferencias significativas entre el número de componentes del SM presentes y el tipo de antipsicótico indicado.

Se requieren de estudios adicionales para identificar los factores asociados de manera longitudinal al SM. Es necesaria la implementación de programas preventivos eficaces para reducir la incidencia del SM, con estas estrategias no sólo disminuirá el número de otras enfermedades crónico-degenerativas, si no que mejorará la calidad de vida y el pronóstico.

El número de casos continuará creciendo mientras no se afronte el problema con seriedad y es un papel prioritario del psiquiatra establecer mecanismos de detección y tratamiento de esta patología, que aunque en este caso la prevalencia obtenida fue baja, es necesario contemplar la detección correcta de los casos y su tratamiento en esta población doblemente vulnerable.

En particular, el estudio resulto interesante dado que la evaluación metabólica del paciente da información que generalmente no tomamos en cuenta en la práctica clínica; pienso que los resultados obtenidos podrían sugerir que el riesgo de tener SM en pacientes mexicanos es menor al referido de forma internacional, o que quizás los estándares para SM sean diferentes en nuestra muestra.

REFERENCIAS

- 1 Reaven GM. Banting Lecture 1988: role of insulin resistance in human disease. *Diabetes* 1988; 37: 1595-607
- 2 Kahn R, Buse J, Ferranini E, Stern M. The Metabolic Syndrome: time for a critical appraisal: joint statement from the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. *Diabetes Care* 2005; 28: 2289-304
- 3 Greenland P. Critical questions about the metabolic syndrome. *Circulation* 2005; 112: 3675-6.
- 4 Alberti KG, Zimmet PZ. Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications. Part 1: diagnosis and classification of diabetes mellitus provisional report of a WHO consultation. *Diabet Med* 1998;15: 539-53.
5. National Cholesterol Education Program (NCEP). 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). Final report. *Circulation* 2002; 106: 3143-421.
6. International Diabetes Federation. The IDF consensus worldwide definition of the metabolic syndrome. Bruselas: IDF, 2005
- 7 American Association of Clinical Endocrinologists. American Association of Clinical Endocrinologists Position Statement on Insulin Resistance Syndrome. *Endocr Pract* 2003;9:237-52.
- 8 Legro R, Castracane D, Kauffman R. Detecting insulin resistance in polycystic ovary syndrome: purpose and pitfalls. *Obstet Gynecol Survey* 2004;59:141-54.
- 9 Cameron AJ, Shaw JE, Zimmet PZ. The metabolic syndrome: prevalence in worldwide populations. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2004; 33: 351-75.
- 10 Ford ES, Giles WH, Dietz WH. Prevalence of the metabolic syndrome among US adults: findings from the third National Health and Nutrition Examination Survey. *JAMA* 2002; 287: 356-9.
- 11 Op cit 10.
- 12 Carr MC. The emergence of the metabolic syndrome with menopause. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88: 2404-11.
- 13 Douron L, Schteingart DE: Effect of obesity and starvation on thyroid hormona, growth hormona and cortison secretion. *Endocrinol Metab Clin N Am* 2002; 31:173-189
- 14Uribe F y cols. Ejes neuroendocrinos del estrés, SM y alteraciones psiquiátricas del síndrome de Cushing. *latreia* 2005;l 18:430-444

15 McEvoy JP, Meyer JM, Goff DC, Nasrallah HA, Davis SM, Sullivan L, et al. Prevalence of the metabolic syndrome in patients with schizophrenia: baseline results from the Clinical Antipsychotic Trials of Intervention Effectiveness (CATIE) schizophrenia trial and comparison with national estimates from NHANES III. *Schizophrenia Res* 2005; 80: 19-32.

16 Kinder LS, Carnethon MR, Palaniappan LP, King AC, Fortmann SP. Depression and the metabolic syndrome in young adults: Findings from the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Psychosom Med* 2004; 66:316-322

17 Dorn LD, Burgués ES, Friedman TC et al. The longitudinal course of psychopathology in Cushing's syndrome after correction of hypercortisolism. *J Clin Endocrinol Metab* 1997, 82: 912-919.

24. Garber I, Aguilar-Salinas C, J Gómez-Pérez y cols El SM Posición de la Sociedad Mexicana de Nutrición y Endocrinología, sobre la definición, fisiopatología y diagnóstico. Características del SM en México. *Revista de Endocrinología y Nutrición* 2004; 12 (3):109-122

19 Villegas Martínez I, López Román J. Martínez González B A, Villegas García J.A. Obesidad y síndrome metabólico en pacientes con esquizofrenia. *Psiquiatr Biol* 2005;12(2):121-130.

21 American Diabetes Association, American Psychiatric Association, American Association of Clinical Endocrinologists, North American Association for the Study of Obesity. Consensus development conference on antipsychotic drugs and obesity and diabetes. *Diabetes Care* 2004; 27:596-601.

22 Hagg S, Lindblom Y, Mjorndal T, Adolfsson R. High prevalence of the metabolic syndrome among a Swedish cohort of patients with schizophrenia. *Int Clin psychopharmacol* 2006; 21: 93-8.

23 Allison DB, Fontaine KR, Heo M, Mentore JL, Cappelleri JC, Chandler LP, et al. The distribution of body mass index among individuals with and without schizophrenia. *J Clin Psychiatry*. 1999;60:215-20.

24 Fontaine KR, Heo M, Harrigan EP, et al. Estimating the consequences of anti-psychotic induced weight gain on health and mortality rate. *Psychiatry Res*. 2001;101:277-88.

25 Wetterling T, Mussigbrodt HE. Weight gain: side effect of atypical neuroleptics? *J Clin Psychopharmacol*. 1999;19:316-21.

26 Czobor P, Volavka J, Sheitman B, et al. Antipsychotic-induced weight gain and therapeutic response: a differential association. *J Clin Psychopharmacol*. 2002;22:244-51.

27 Hummer M, Kemmler G, Kurz M, et al. Weight gain induced by clozapine. *Eur Neuropsychopharmacol*. 1995;5:437-40.

28 Taylor DM, Marder SR. Atypical antipsychotics and weight gain: a systematic review. *Acta Psychiatr Scand*. 2000;101: 416-32.

-
- 29 Bobes J, Rejas J, García-García M, et al. Weight gain in patients with schizophrenia treated with risperidone, olanzapine, quetiapine or haloperidol: results of the EIRE study. *Schizophr Res.* 2003;62:77-88
- 30 Beliard S, Valero R, Vialettes B. Atypical neuroleptics and diabetes. *Diabetes Metab.* 2003;29:296-9
- 31 Stip E, Tranulis C, Legare N, Poulin MJ. Diabetes and schizophrenia, which links? *Presse Med.* 2003;32:1566-71
- 32 Bralet MC, Yon V, Loas G, Noisette C. Cause of mortality in schizophrenic patients: prospective study of years of a cohort of 150 chronic schizophrenic patients. *Encephale.* 2000; 26:32-41.
- 33 Hannerz H, Borga P, Borritz M. Life expectancies for individuals with psychiatric diagnoses. *Public Health.* 2001;115: 328-37.
- 34 Joukamaa M, Heliovaara M, Knekt P, et al. Mental disorders and cause-specific mortality. *Br J Psychiatr.* 2001;179:498-502.
- 35 . Davidson M. Risk of cardiovascular disease and sudden death in schizophrenia. *J Clin Psychiatr.* 2002;63:511.
- 36 Enger C, Weatherby L, Reynolds RF, Glasser DB, Walker AM. Serious cardiovascular events and mortality among patients with schizophrenia. *J Nerv Ment Dis.* 2004;192:19-27.
- 37 Montout C, Casadebaig F, Lagnaoui R, et al. Neuroleptics and mortality in schizophrenia: prospective analysis of deaths in a French cohort of schizophrenic patients. *Schizophr Res.*2002;57:147-56.
- 38 Brown S, Inskip H, Barraclough B. Causes of the excess mortality of schizophrenia. *Br J Psychiatr.* 2000;77:212-7.
- 39 Rosh A, Sampson BA, Hirsch CS. Schizophrenia as a cause of death. *J Forensic Sci.* 2003;48:164-7.
- 40 Ryan MC, Collins P, Thakore JH. Impaired fasting glucose tolerance in first-episode, drug-naive patients with schizophrenia. *Am J Psychiatr.* 2003;160:284-9.
- 41 . Kurzthaler I, Fleischhacker WW. The clinical implications of weight gain in schizophrenia. *J Clin Psychiatry.* 2001;62:32-7.
- 42 Weiden PJ, Mackell JA, McDonnell DD. Obesity as a risk factor for antipsychotic noncompliance. *Schizophr Res.* 2004; 66:51-7
- 43 Le Fevre PD. Improving the physical health of patients with schizophrenia: therapeutic nihilism or realism? *Scott Med J.* 2001;46:11-3.

-
48. Littrell KH, Hilligoss NM, Kirshner CD, Petty RG, Johnson CG. The effects of an educational intervention on antipsychotic-
- 44 . Wetterling T, Pest S, Mussigbrodt H, Weber B. Bodyweight in inpatients with schizophrenia. *Psychiatr Prax.* 2004;31:250- 4.
45. Kraus T, Haack M, Schuld A, et al. Body weight and leptin plasma levels during treatment with antipsychotic drugs. *Am J Psychiatr.* 1999;156:312-4.
- 46 Paykel ES, Mueller PS, De la Vergne PM. Amitriptyline, weight gain and carbohydrate craving: a side effect. *Br J Psychiatr.* 1973;123:501-7.
- 47 Wetterling T, Mussigbrodt HE. Weight gain: side effect of atypical neuroleptics? *J Clin Psychopharmacol.* 1999;19:316- 21.
- 48 Friedman JM, Halaas JL. Leptin and the regulation of body weight in mammals. *Nature.* 1998;395:763-70
- 49 Borrajo E. Aspectos actuales de la obesidad. *An Esp Pediatr.* 2002;56:1-11.
- 50 Prolo P, Wong ML, Licinio J. Leptin. *Int J Biochem Cell Biol.* 1998;30:1285-90.
- 51 Banks WA, Kastin AJ, Huang W, Jaspan JB, Maness LM. Leptin enters the brain by a saturable system independent of insulin. *Peptides.* 1996;17:305-11
- 52 Kraus T, Haack M, Schuld A, Hinze-Selch D, Pollmacher T. Low leptin levels but normal body mass indices in patients with depression or schizophrenia. *Neuroendocrinology.* 2001;73:243-7
- 53 Atmaca M, Kuloglu M, Tezcan E, Ustundag B. Serum leptin and triglyceride levels in patients on treatment with atypical antipsychotics. *J Clin Psychiatry.* 2003;64:598-604.
- 54 Baptista T, Lacruz A, Meza T, Contreras Q, Delgado C, Mejias MA, et al. Antipsychotic drugs and obesity: is prolactin involved? *Can J Psychiatr.* 2001;46:829-34.
- 55 Kivircik BB, Alptekin K, Caliskan S, Comlekci A, Oruk G, Tumuklu M, et al. Effect of clozapine on serum leptin, insulin levels, and body weight and composition in patients with schizophrenia. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry.* 2003;27:795-9.
- 56 Tsuda K, Nishio I. Leptin and membrane fluidity of erythrocytes in essential hypertension: an electron paramagnetic resonance investigation. *Am J Hypertens.* 2004;17:375-9.
- 57 Beltowski J, Wojcicka G, Marciniak A, Jamroz A. Oxidative stress, nitric oxide production, and renal sodium handling in leptin-induced hypertension. *Life Sci.* 2004;74:2987-3000
- 58 Calapai G, Corica F, Corsonello A, et al. Leptin increases serotonin turnover by inhibition of brain nitric oxide synthesis. *J Clin Invest.* 1999;104:975-82.

59 Strassnig M, Brar JS, Ganguli R. Nutritional assessment of patients with schizophrenia: a preliminary study. *Schizophr Bull.* 2003;29:393-7

60 Jump DB. Fatty acid regulation of gene transcription. *Crit Rev Clin Lab Sci.* 2004;41:41-78.

61 Villegas I, Villegas JA. Soporte nutricional al tratamiento convencional de las enfermedades del espectro esquizofrénico. [Accedido 25 Sep 2007]. Disponible en: <http://www.onlinepsiquiatria.69689bd4d2ffd4e35a7077a00576be4e>

62 Marder SR, Essock SM, Miller AL, et al. Physical health monitoring of patients with schizophrenia. *Am J Psychiatr.* 2004;161:1334-49

63 Aquila R, Emanuel M. Interventions for weight gain in adults treated with novel antipsychotics. *Prim Care Companion. J Clin Psychiatr.* 2000;2:20-3.

64 American Diabetes Association; American Psychiatric Association; American Association of Clinical Endocrinologists; North American Association for the Study of Obesity. Consensus development conference on antipsychotic drugs and obesity and diabetes. *J Clin Psychiatr.* 2004;65:267-72

65 Aguilar SC, Rojas R, Gomez PFJ, Valles V, Franco A, Olaiz G, Rull JA, Sepúlveda J. The prevalence of metabolic syndrome in Mexico. *Arch Medical Res* 2004; 35: 76-81.

66.- Henderson DC, Ettinger Ep. Glucose intolerance and diabetes in schizophrenia. En Meyer JM, Nasrallah HA: *Medical Illness and Schizophrenia.* Washington DC: American Psychiatric Press, 2003; 99-114

67.-Allison DB, Mentore JL, Heo M, et al. Antipsychotic-induced weight gain: a comprehensive research synthesis. *Am J Psychiatry* 1999; 156: 1686-96

68.-Facchini F, Hua N, Abbasi F, Reaven G. Insulin resistance as a predictor of age related disease. *J Clin Endoc Metab* 2001;86:3574-8.

69.- Sakkinen P, Wahl P, Cushman M, Lewis M, Tracy R. Clustering of procoagulation, inflammation and fibrinolysis variables with metabolic factors in insulin resistance syndrome. *Am J Epidemiol* 2000;152:897-907.

70.- Haffner SM, Valdez RA, Hazuda HP, Mitchell BD, Morales PA, Stern MP. Prospective analysis of the insulin resistance syndrome (syndrome X). *Diabetes* 1992;41:715-22

71.- Elizalde-Leon N, López-Díaz A, Tena-Suck A. Funcionamiento familiar en pacientes psiquiátricos diagnosticados con esquizofrenia. *Psiquis* 2005; 14 (6): 160-168

72.- Wetterling T, Pest S, Mussigbrodt H, Weber B. Bodyweight in inpatients with schizophrenia. *Psychiatr Prax.* 2004;31:250- 4.

-
- 73.- Meyer JM. Cardiovascular illness and hyperlipidemia in patients with schizophrenia. En Meyer JM, Nasrallah HA: Medical Illness and Schizophrenia. Washington DC: American Psychiatric Press, 2003; págs 53-80
- 74.- Kraus T, Haack M, Schuld A, et al. Body weight and leptin plasma levels during treatment with antipsychotic drugs. Am J Psychiatr 1999;156:312-4.
- 75.- Jump DB. Fatty acid regulation of gene transcription. Crit Rev Clin Lab Sci. 2004;41:41-78.
- 76.- Strassnig M, Brar JS, Ganguli R. Nutritional assessment of patients with schizophrenia : a preliminary study. Schizophr Bull 2003; 29: 393-7.
- 77.- Normas y Recetarios. Departamento de Nutrición y Dietología. Hospital Psiquiátrico Fray Bernardino Álvarez, 2007.