

**Universidad Nacional Autónoma de México**

**Facultad de Medicina**

**Departamento de Psicología Médica,  
Psiquiatría y Salud Mental**

Instituto Nacional de Psiquiatría “Ramón de Fuente Muñiz”

**“Utilidad del tratamiento con melatonina para disminuir la ganancia ponderal y las alteraciones metabólicas en pacientes con esquizofrenia y/o trastorno esquizofreniforme tratados con antipsicóticos atípicos”**

TESIS QUE PARA OBTENER EL DIPLOMA DE ESPECIALISTA  
EN PSIQUIATRÍA PRESENTA:

**DRA. DENI DEL CARMEN ÁLVAREZ ICAZA GONZÁLEZ**

**Asesor Teórico:**

**Dr. Ricardo Saracco Álvarez**

**Asesora Metodológica:**

**Dra. Cristina Loyzaga Mendoza**

México, D. F. 18 de Mayo del 2010



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.

*“Amor no es mirarse el uno al otro,  
es mirar juntos en la misma dirección”*

Antoine De Saint - Exupéry

A Francisco...

A mi mamá, por su ejemplo y su cariño, sin los cuales,  
nada de esto existiría.

A mi papá y a Marisa, por enseñarme que la felicidad  
se la construye uno mismo.

A mi hermano, por su constante canto a la vida.

A mi tío Hugo, por que las repuestas más creativas  
muchas veces son las mejores.

A Paulina, Esteban, Anita, Jony, Lalo y Giselle,  
por los años y los caminos compartidos.

Al trío maravilla. Sin palabras.

A mis amigos de la residencia,  
Evelyn, Rina, Joaquín, Marcos, Zurema, Laura, Mariana y Kitzia, que  
han hecho de estos años juntos una experiencia humana y divertida.

## **AGRADECIMIENTOS**

A la Dra. Ana Fresán, cuya guía ha sido medular en la realización de este proyecto.

Gracias a mis tutores, el Dr. Saracco y la Dra. Loyzaga, por su apoyo y consejos.

A mis maestros, por sus enseñanzas durante estos años de formación.

A los pacientes que participaron en este estudio, sin los cuales, la búsqueda de cualquier respuesta carece de sentido.

Gracias a la Dra, Julia Moreno y todo su equipo por su participación en el proyecto.

Al Dr. Barragán y al laboratorio Medix, gracias por apoyar la realización de esta investigación.

Más que a nadie, a Francisco, por compartir las preguntas y buscar juntos las respuestas. Esto es de los dos.

## RESUMEN

**Introducción.** Los antipsicóticos atípicos (AA) son la primera opción de tratamiento para los pacientes con esquizofrenia. Sin embargo, su empleo se asocia con frecuencia a incremento ponderal y al desarrollo de alteraciones en el metabolismo de la glucosa y de los lípidos. De acuerdo a los estudios en modelos animales y algunos estudios clínicos la melatonina forma parte de los sistemas que participan en la regulación del balance energético. Existe el antecedente de un modelo animal, en el que la administración de melatonina logró atenuar la acumulación de grasa visceral secundaria al tratamiento con olanzapina. **Objetivos.** Comparar la ganancia ponderal, y otras medidas antropométricas, la glucosa en ayunas y el perfil de lípidos en un grupo de pacientes con trastorno esquizofreniforme o esquizofrenia que reciben tratamiento con AA y melatonina vs. un grupo de pacientes esquizofrénicos tratados con AA y placebo al inicio, 3 y 8 semanas de seguimiento. **Metodología.** Se realizó un estudio doble ciego, longitudinal, aleatorizado y controlado con placebo, donde se incluyeron pacientes con esquizofrenia o trastorno esquizofreniforme, que por indicación médica iniciasen tratamiento con clozapina, olanzapina, quetiapina o risperidona. Se formaron dos grupos uno que recibió junto con el AA + 5mg de melatonina y otro que recibió AA + placebo. Se realizaron 3 valoraciones (basal, 3 y 8 semanas), en cada una de las cuales se aplicó la escala PANSS, Calgary, y se registró el peso, entre otras medidas antropométrica, y se determinaron los niveles de glucosa en ayuno y el perfil de lípidos. **Resultados.** Quince pacientes (57.6%) finalizaron el seguimiento a 8 semanas, de los cuales 8 recibieron tratamiento con placebo y 7 con melatonina. Un porcentaje mayor de pacientes asignados al grupo de melatonina recibió tratamiento con antipsicóticos de riesgo metabólico alto. Se registró un incremento en el peso e IMC a lo largo del tiempo, sin diferencia entre los grupos. Los pacientes en el grupo melatonina incrementaron el Índice cintura/cadera en 47%, contra 101% en el grupo placebo, aunque esta diferencia no fue significativa. Se encontró un incremento significativo en los niveles de triglicéridos en el grupo tratado con melatonina. **Conclusiones.** Este es el primer estudio que explora la utilidad de la melatonina para aminorar las alteraciones metabólicas secundarias al empleo de AA en pacientes con esquizofrenia y/o trastorno esquizofreniforme. Las principales limitaciones del estudio son el tamaño de la muestra y la inclusión de pacientes que recibieron tratamiento con distintos AA. De acuerdo a la evidencia básica y clínica la melatonina promete ser una opción terapéutica útil para aminorar los efectos adversos que los AA ejercen sobre el metabolismo.

## CONTENIDO

<b>1. INTRODUCCIÓN</b> .....	8
<b>2. MARCO DE REFERENCIA</b> .....	9
2.1 GENERALIDADES DE LA ESQUIZOFRENIA .....	9
2.2 ALTERACIONES EN EL METABOLISMO DE LOS LÍPIDOS Y LA GLUCOSA, OBESIDAD Y SÍNDROME METABÓLICO: DEFINICIONES Y FISIOPATOLOGÍA.....	12
2.2.1 DIABETES MELLITUS Y RESISTENCIA A LA INSULINA .....	12
2.2.2 METABOLISMO DE LOS LÍPIDOS Y DISLIPIDEMIA .....	14
2.2.3 OBESIDAD.....	15
2.2.4 SÍNDROME METABÓLICO Y FACTORES DE RIESGO CARDIOVASCULAR .....	16
2.3 OBESIDAD Y ALTERACIONES METABÓLICAS ASOCIADAS AL USO DE ANTIPSICÓTICOS EN LOS PACIENTES CON ESQUIZOFRENIA.....	17
2.3.1 MECANISMOS PROPUESTOS PARA EXPLICAR LAS ALTERACIONES METABÓLICAS CAUSADAS POR LOS ANTIPSICÓTICOS ATÍPICOS.....	20
2.4 LA MELATONINA Y SU POSIBLE ASOCIACIÓN CON EL METABOLISMO .....	22
2.4.1 LA MELATONINA.....	22
2.4.2 EL FOTOPERIODO Y SU PAPEL EN LA REGULACIÓN DEL BALANCE ENERGÉTICO .....	23
2.2.3 EVIDENCIA DE ALTERACIONES EN LA FUNCIÓN DE LA MELATONINA EN LOS PACIENTES CON DIABETES MELLITUS TIPO 2 Y SÍNDROME METABÓLICO .....	24
<b>3. ANTECEDENTES</b> .....	26
3.1 UTILIDAD DE LA LA MELATONINA EN EL TRATAMIENTO Y PREVENCIÓN DE ALTERACIONES METABÓLICAS .....	26
3.1.1 EVIDENCIA EN MODELOS ANIMALES .....	26
3.1.2 EVIDENCIA EN ESTUDIOS CLÍNICOS .....	27
3.2 UTILIDAD DEL TRATAMIENTO CON MELATONINA PARA CONTRARRESTAR LAS ALTERACIONES METABÓLICAS SECUNDARIAS AL EMPLEO DE ANTIPSICÓTICOS ATÍPICOS .....	28
<b>4. JUSTIFICACIÓN</b> .....	29
<b>5. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA</b> .....	30
5.1 PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN .....	30
5.2 HIPÓTESIS.....	30
5.3 OBJETIVOS.....	30
5.3.1 OBJETIVO GENERAL.....	30

5.3.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS .....	30
<b>6. MATERIAL Y MÉTODO .....</b>	<b>32</b>
6.1 TIPO DE ESTUDIO .....	32
6.2 UBICACIÓN ESPACIO – TEMPORAL .....	32
6.3 POBLACIÓN EN ESTUDIO Y TAMAÑO DE LA MUESTRA .....	32
6.3.1 POBLACIÓN EN ESTUDIO .....	32
6.3.2 TAMAÑO DE LA MUESTRA .....	32
6.4 CRITERIOS DE INCLUSIÓN, EXCLUSIÓN Y ELIMINACIÓN.....	33
6.4.1 CRITERIOS DE INCLUSIÓN .....	33
6.4.2 CRITERIOS DE EXCLUSIÓN.....	33
6.4.3 CRITERIOS DE ELIMINACIÓN .....	33
6.5 VARIABLES Y ESCALAS DE MEDICIÓN .....	34
6.5.1 VARIABLES .....	34
6.5.2 ESCALAS.....	35
6.6 MÉTODOS DE RECOLECCIÓN DE DATOS Y ANÁLISIS DE RESULTADOS .....	36
6.6.1 RECOLECCIÓN DE DATOS .....	36
6.6.2 PROCEDIMIENTO .....	37
6.6.2.1 ALEATORIZACIÓN Y CEGAMIENTO .....	38
6.6.3 ANÁLISIS DE RESULTADOS.....	39
6.7 CONSIDERACIONES ÉTICAS.....	39
<b>7. RESULTADOS.....</b>	<b>40</b>
<b>8. DISCUSIÓN .....</b>	<b>46</b>
<b>9. CONCLUSIONES.....</b>	<b>52</b>
<b>10. REFERENCIAS .....</b>	<b>54</b>
<b>11. ANEXOS .....</b>	<b>62</b>
A. HOJA DE DATOS SOCIODEMOGRÁFICOS, CLÍNICOS Y ANTROPOMÉTRICOS.....	62
B. CONSENTIMIENTO INFORMADO.....	64
C. TABLAS.....	68
D. GRÁFICAS .....	74



## 1.- INTRODUCCIÓN

La esquizofrenia es un trastorno mental crónico que se asocia con frecuencia a altos índices de discapacidad. La mortalidad en este grupo de pacientes alcanza cifras que duplican o triplican la mortalidad en población general. Las enfermedades cardiovasculares representan una de las principales causas de morbi – mortalidad entre los pacientes con esquizofrenia[1].

Los antipsicóticos atípicos se consideran fármacos eficaces en el control de la sintomatología, y la mayoría de las guías clínicas consideran a estos medicamentos el tratamiento de primera elección para los pacientes con esquizofrenia[2, 3].

Aunque estos medicamentos son eficaces en el control de la sintomatología, su empleo se asocia con frecuencia a aumento ponderal y al desarrollo de alteraciones en el metabolismo de la glucosa y los lípidos. Estos efectos adversos no solo incrementan los factores de riesgo cardiovascular, también son uno de los motivos de abandono del tratamiento por parte de los sujetos.

Actualmente existen distintas propuestas sobre las vías por medio de las cuales los antipsicóticos atípicos podrían ocasionar anormalidades metabólicas, sin embargo los mecanismos subyacentes no se han establecido con suficiente certeza.

Existe un interés creciente en el papel que los ritmos biológicos tienen a nivel de distintos sistemas, incluyendo aquellos implicados en la regulación del balance energético. La evidencia en modelos animales y algunos estudios clínicos sugieren que la melatonina, una hormona secretada en la glándula pineal, puede ser útil en el manejo de algunas alteraciones secundarias a la disfunción en el metabolismo de la glucosa y los lípidos.

## 2.- MARCO DE REFERENCIA

### 2.1.- Generalidades de la esquizofrenia.

De acuerdo a la cuarta edición revisada del Manual Diagnóstico y Estadístico de los Trastornos Mentales (DSM IV- TR) la esquizofrenia se describe como una alteración que persiste por un periodo de al menos 6 meses, y que incluye por lo menos un mes en que dos o más de los siguientes síntomas se encuentran presentes: ideas delirantes, alucinaciones, lenguaje desorganizado, comportamiento desorganizado o síntomas negativos. Cuando el sujeto presenta las características clínicas de esquizofrenia, pero la duración total del cuadro es de menos de seis meses se da el diagnóstico de trastorno esquizofreniforme[4].

Aunque los criterios que actualmente se emplean para el diagnóstico de este trastorno son aquellos ya mencionados, la descripción de las características clínicas sobresalientes y distintivas de la enfermedad se atribuyen a varios estudiosos de la psiquiatría del siglo XX, como Emil Kraepelin, Kurt Schneider y Karl Jasper, entre otros. El término de esquizofrenia fue acuñado por Bleuler en el siglo XX[5].

Se estima que la prevalencia de la esquizofrenia a lo largo de la vida es de un caso por cada 100 individuos, con una incidencia anual de 0.20 por 1000 habitantes. La prevalencia en hombres y mujeres es la misma, sin embargo los individuos de cada sexo difieren en la edad de inicio y en el curso del padecimiento. Más del 50% de los hombres con esquizofrenia, contra un 30% de las mujeres con este diagnóstico se hospitalizan antes de los 25 años de edad. La edad de inicio de la sintomatología en el caso de los varones es de los 15 a los 25 años, y en las mujeres es de los 25 a los 35 años[6].

Existen algunos factores que se conoce aumentan el riesgo de que un individuo reciba el diagnóstico de esquizofrenia, entre ellos el antecedente de un familiar de primer grado afectado, edad paterna avanzada, infecciones virales en el periodo prenatal, antecedente de complicaciones perinatales, empleo de dosis significativas de cannabis durante la adolescencia, entre otros.[6, 7]

Sin embargo, ninguno de estos factores de riesgo se considera ni suficiente, ni necesario. La forma actual de concebir la esquizofrenia es que se trata de un trastorno complejo, donde múltiples genes de vulnerabilidad interactúan con factores ambientales diversos en la génesis del padecimiento.

Se pueden citar muchas teorías que intentan explicar el origen de la esquizofrenia, entre ellas las teorías que consideran que la enfermedad tiene su origen en alteraciones durante el periodo del neurodesarrollo. Para otros el trastorno puede entenderse mejor como una enfermedad de características neurodegenerativas.

Desde la perspectiva de las hipótesis neuroquímicas, la hipótesis dopaminérgica de la esquizofrenia es tal vez hasta el momento la más reconocida, y supone que los síntomas psicóticos en los pacientes con esquizofrenia se deben a un incremento en la transmisión dopaminérgica, especialmente a nivel del núcleo estriado.

La hipótesis dopaminérgica se originó a partir de dos observaciones, la primera es que en los fármacos antipsicóticos típicos la eficacia y potencia del fármaco se relaciona al antagonismo que el compuesto ejerce sobre los receptores D2. Por otro lado, la administración de drogas, como las anfetaminas, que alteran la transmisión dopaminérgica, puede causar la aparición de síntomas psicóticos. Aunque durante décadas la hipótesis dopaminérgica prevaleció, actualmente se reconoce que en la génesis de la esquizofrenia están implicados otros neurotransmisores como el glutamato y la serotonina y que es posible que el trastorno se explique más por la hipótesis de la mala conexión, que postula que la disfunción en la interacción que existe entre estos sistemas de neurotransmisores ocasiona fallas en la formación de sinapsis efectivas[8].

El tratamiento farmacológico de la esquizofrenia data de los mediados del siglo XX, cuando se introdujo por primera vez el empleo de la clorpromazina, un fármaco con efecto antipsicótico. En las siguientes décadas se fabricaron otros agentes con efectos terapéuticos similares, como el haloperidol, la perfenazina o la tioridazina. Todos estos compuestos de la primera generación de antipsicóticos comparten la propiedad de ejercer un efecto antagónico a nivel de los receptores

D2. Aunque estos fármacos son en muchas ocasiones eficaces, se asocian también al desarrollo de síntomas extrapiramidales.

Los fármacos antipsicóticos de segunda generación o antipsicóticos atípicos se introdujeron al mercado en la década de 1990, cuando empezó a comercializarse la clozapina, agente que mostró ser superior a sus antecesores en tratamiento de cuadros psicóticos resistentes y a que diferencia de los antipsicóticos típicos tiene una menor acción antagónica sobre los receptores de D2, pero actúa sobre receptores D1 y sobre receptores serotoninérgicos [9].

La efectividad de los antipsicóticos atípicos en el tratamiento y prevención de recaídas en los pacientes con esquizofrenia se ha sustentado por diferentes metanálisis [2, 10]. La mayoría de las guías clínicas consideran a estos fármacos como el tratamiento de primera elección para los pacientes con esquizofrenia [3].

Aunque estos medicamentos pueden ser efectivos para el control de los episodios y la prevención de recaídas, la adherencia a estos fármacos suele ser pobre. En el estudio de ensayos de efectividad de la intervención con antipsicóticos atípicos (CATIE, *Clinical Antipsychotic Trials Of Intervention Effectiveness*) se reporta que el 74% de los pacientes abandonó el tratamiento con antipsicóticos atípicos durante el seguimiento [11].

El empleo de los antipsicóticos atípicos se asocia con frecuencia a incremento ponderal y desarrollo de alteraciones en el metabolismo de la glucosa y los lípidos. Los efectos adversos de los antipsicóticos han sido motivo de preocupación entre los profesionales de la salud mental, debido a que los efectos metabólicos adversos contribuyen al abandono del tratamiento, y con ello a la exacerbación de la sintomatología psicótica, y aumentan los factores de riesgo cardiovascular en los pacientes con esquizofrenia.

## **2.2.- Alteraciones en el metabolismo de los lípidos y la glucosa, obesidad y síndrome metabólico: definiciones y fisiopatología.**

El balance energético de un organismo es el resultado de distintos mecanismos fisiológicos que permiten que las células de un organismo mantengan un adecuado acceso a los nutrientes. En el ser humano, los sistemas biológicos involucrados en este proceso son numerosos, e incluyen al sistema digestivo (especialmente el hígado), el tejido adiposo, el sistema nervioso autónomo y el sistema endócrino, este último a través de hormonas como insulina, glucagón, cortisol y una variedad de adipocinas [12].

### **2.2.1- Diabetes mellitus y resistencia a la insulina**

El hígado recibe los hidratos de carbono absorbidos por el intestino a través de la sangre portal y es capaz de almacenar el exceso en forma de glucógeno o en forma de lípidos a través del ciclo de Krebs en condiciones de anabolismo (exceso de energía). En caso de necesidad, como en los periodos de ayuno o de mayor demanda energética, el hígado puede liberar a la circulación glucosa, ya sea mediante la degradación del glucógeno o mediante la síntesis de nuevas moléculas de glucosa (gluconeogénesis). Esto es de vital importancia para el organismo, debido a que la glucosa constituye la principal fuente de energía, en especial para las neuronas[13].

En condiciones normales las oscilaciones en los niveles de glucosa tienen una amplitud baja. La concentración sérica de este carbohidrato depende de la captación de glucosa por los tejidos (muscular, adiposo y hepático principalmente) y de la producción de glucosa por el hígado. En este equilibrio juegan un papel destacado la insulina y otros factores contra-reguladores como el glucagón, el cortisol y las catecolaminas [14].

La insulina es secretada por las células  $\beta$  pancreáticas, ubicadas en los islotes de Langerhans. Consiste en una proteína formada por dos cadenas de aminoácidos que se unen por medio de un puente disulfuro. La secreción de insulina depende principalmente de los niveles séricos de glucosa. La glucosa ingresa a la célula  $\beta$  mediante un transportador (el GLUT-2), y posteriormente es sustrato de la vía glucolítica, con la producción de Adenosín Trifosfato (ATP). Esta molécula es responsable del cierre en los canales de potasio ( $K^+$ ) y la subsecuente activación de los canales de Calcio ( $Ca^{++}$ ) dependientes de voltaje. El efecto final de esta

cascada es la exocitosis de los gránulos citoplasmáticos que contienen la insulina. La secreción de insulina puede responder a otras vías, dependientes de la fosfolipasa C, que confluyen en la producción de diacilglicerol y trifosfato de inositol. La secreción de insulina puede verse incrementada o disminuida por la acción de otras hormonas, nutrientes (como aminoácidos) y neurotransmisores [15].

La captación de la glucosa plasmática depende principalmente de la acción de la insulina en los tejidos insulino sensibles (como el hígado, el músculo y el tejido adiposo). A nivel celular, la unión de la insulina a sus receptores se traduce en que esta proteína se auto-fosforile por medio de la tirocina cinasa, a lo que sigue una cascada de activación que incluye la fosforilación y activación de la cinasa de proteínas 3 (PK3) y de la cinasa Akt, que a su vez fosforila e inactiva a la cinasa 3 de la glicógeno sintasa tipo  $\alpha$  y  $\beta$  (GSK3 $\alpha$  y GSK3 $\beta$ ) y a la proteína Rab activadora de la fosfatasa de guanosin trifosfato (GAP). Cuando la GSK es inhibida, la glicógeno sintasa (encargada de la síntesis de glucógeno) entra en acción junto con una serie de factores relacionados con la regulación del ciclo celular. Los cambios en la actividad de la GAP se traducen finalmente en la traslocación del transportador de glucosa tipo 4 (GLUT-4) a la superficie del celular [16].

En cuanto a su acción sobre el metabolismo de lípidos, puede considerarse que la insulina es una hormona lipogénica y antilipolítica, pues aumenta la producción de ácidos grasos en el hígado y su captación por los adipocitos. Por otro lado, disminuye la oxidación de los mismos.

El término de resistencia a la insulina hace referencia a que la respuesta a esta hormona se encuentra disminuida o retardada. Se considera que la resistencia a la insulina precede al desarrollo de diabetes en el curso del tiempo. Por otro lado, la *diabetes mellitus* tipo 2 (DM2) incluye en grupo heterogéneo de condiciones que tienen como resultado final el incremento en los niveles de glucosa sérica, que responde a un incremento en la gluconeogénesis hepática, a fallas en la secreción de insulina y/o a deficiencias en la acción de la misma [17].

De acuerdo a la Asociación Americana de Diabetes y a la Asociación Europea de Diabetes, valores de glucosa en ayuno superiores a 126 mg/dl; valores de glucosa postprandial (2 hrs) superiores 140/dl; y dos o más tomas aleatorias con niveles de 200 mg/dl son diagnósticos de

este enfermedad. La resistencia a la insulina o intolerancia a la glucosa se diagnostica cuando los niveles de glucosa en ayuno sobrepasan los 100 mg/dl[18].

### 2.2.2.- Metabolismo de los lípidos y dislipidemia

Los lípidos incluyen distintas moléculas, como los esteroides, los ácidos grasos libres, los triglicéridos y el colesterol. Los triglicéridos constituyen la mayor parte de los lípidos aportados por los alimentos. Tanto los triglicéridos como el colesterol se transportan al hígado en partículas conocidas como quilomicrones, los cuales además de las moléculas grasas contienen una serie de proteínas, conocidas como apoproteínas, de las cuales se conocen distintas familias. La lipoproteinlipasa (LPL), es una enzima de carácter hidrolítico sintetizada por varios tejidos, que hidroliza los triglicéridos y fosfolípidos de los quilomicrones y de las lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL, Very low density lipoproteins), permitiendo que estos se incorporen al tejido graso o que sean empleados como fuente de energía en los distintos tejidos. Por lo anterior la LPL se considera un factor fundamental en el proceso de aclaramiento de los triglicéridos séricos. La acción de esta enzima se encuentra regulada por la insulina (hormona que activa a la LPL)[19].

Los triglicéridos de procedencia hepática provienen de los ácidos grasos que el propio hepatocito produce y de aquellos que capta de la circulación. Son empaquetados y secretados en forma de las VLDL que contiene en su estructura las lipoproteínas apo-C y apo-E. Las VLDL son la forma en que se transporta colesterol, triglicéridos y fosfolípidos hacia los tejidos. La hipertrigliceridemia que se presenta en los sujetos con resistencia a la insulina y DM es gran medida resultado de una disminución en la actividad de la lipoproteinlipasa y a un incremento en la producción de VLDL por parte del hígado[20].

Una vez que las VLDL liberan las distintas moléculas grasas en los tejidos estas partículas se convierten en lipoproteínas de densidad intermedia (IDL, Intermediate density lipoproteins), que bien son captadas por el hígado o se transforman en lipoproteínas de baja densidad (LDL, Low density lipoproteins). Las LDL transportan el 70% del colesterol plasmático, y tiene en su estructura un 25% de proteínas, de las cuales la apo-B100 es la más abundante. Dado que las LDL transportan la mayor parte del colesterol, son partículas fundamentales en su metabolismo,

y se consideran marcadores de riesgo cardiovascular debido a su alta capacidad aterogénica. Las células captan las LDL mediante un receptor dirigido a la apo-B o bien las endocitan (como ocurre en el caso de los macrófagos que forman parte de la placas ateromatosas)[21].

Por otro lado, las lipoproteínas de alta densidad (HDL, High density lipoproteins), transportan el colesterol y los ácidos grasos desde los tejidos periféricos hacia el hígado. Estas partículas están constituidas en forma inicial por fosfolípidos y apoproteínas AI y AII. Los valores de la HDL se han correlacionado en forma inversa con el riesgo de eventos vasculares [22].

Las alteraciones en el perfil de lípidos séricos constituyen un factor de riesgo importante para el desarrollo de enfermedad vascular. De acuerdo a los lineamientos del Programa Nacional para la Educación en el Manejo del Colesterol de EUA, el nivel sérico de este compuesto no debe exceder los 200 mg/dl, con una HDL igual o superior a los 40 mg/dl. El nivel ideal de LDL es menos de 100 mg/dl y por encima de los 160 mg/dl se considera fuera del rango recomendable. Respecto a los triglicéridos, la recomendación varía en función del número de factores de riesgo cardiovascular que tenga un sujeto. En los individuos con menos de dos factores de riesgo se recomiendan valores de triglicéridos inferiores a los 160 mg/dl, mientras que en presencia de dos o más factores de riesgo, o de *diabetes mellitus* se recomiendan valores inferiores (130 mg/dl y 100 mg/dl, respectivamente) [23].

### 2.2.3.- Obesidad

La Organización Mundial de la Salud considera que un individuo con índice de masa corporal (IMC) mayor a 25 tiene sobrepeso, mientras que un IMC de 30 o más es diagnóstico de obesidad [24].

Hasta hace poco tiempo las funciones biológicas del tejido adiposo se consideraban limitadas al servir como un reservorio energético para el organismo. La grasa de tipo blanca se divide en subcutánea y visceral, y es justamente esta última la que es más activa en la secreción de factores como el angiotensinógeno, el inhibidor del activador del plasminógeno-1 (PAI-1, que tiene acción protrombótica) e interleucinas como la IL-6 y TNF  $\alpha$ , que favorecen un estado proinflamatorio y proaterogénico. De esta forma el tejido adiposo se considera actualmente un



verdadero órgano endócrino. Los adipocitos tienen receptores a distintas hormonas (como la insulina), receptores  $\alpha_2$  y  $\beta_3$  adrenérgicos, receptores a cortisol, andrógenos y estrógenos. Recientemente se ha descrito también la presencia de receptores a melatonina en los adipocitos, aunque la acción de esta hormona sobre el tejido adiposo aún no está bien definida[25].

El tejido adiposo secreta una amplia gama de agentes biológicamente activos, entre ellos la leptina, hormona que provee una señal de saciedad a nivel del SNC, donde estimula producción de péptidos anorexigénicos como la pro-opio-melanocortina e inhibe la síntesis de agentes orexigénicos como el neuropéptido Y. A nivel del tejido graso la leptina reduce el almacenamiento de lípidos y favorece la oxidación de ácidos grasos. En los sujetos obesos los niveles de leptina se encuentran incrementados, sin embargo la respuesta anorexigénica a este factor parece estar suprimida [26].

Otra hormona de relevancia producida en forma exclusiva por el tejido graso es la adiponectina que exhibe propiedades anti-aterogénicas y sensibilizantes a la insulina. Concentraciones bajas de esta proteína se han descrito en pacientes obesos y con *diabetes mellitus* tipo 2 (DM2)[25].

#### 2.2.4.- Síndrome metabólico y factores de riesgo cardiovascular

Extensos estudios longitudinales, como el estudio Framingham, nos han permitido conocer los factores de riesgo para enfermedades cardiovasculares. Estos factores de riesgo pueden clasificarse como aquellos modificables y no modificables (edad, género, carga genética, etc). Cerca del 70% de las muertes debidas a enfermedad isquémica coronaria pueden explicarse por factores de riesgo modificables como la obesidad, la hipertensión arterial sistémica (HAS), el tabaquismo, el sedentarismo, la *diabetes mellitus* y la hiperlipidemia[27].

El diagnóstico de síndrome metabólico se realiza cuando en un individuo se presentan en forma conjunta varios de estos factores de riesgo, como la hipertensión arterial, la resistencia a la insulina, la hiperlipidemia y la obesidad. El síndrome metabólico predispone en forma importante al individuo al desarrollo de *diabetes mellitus* tipo 2 y enfermedad vascular.

De acuerdo a la Federación Internacional de Diabetes el síndrome metabólico se define como la presencia de obesidad abdominal (circunferencia abdominal  $\geq 94$  cm en los hombres y  $\geq 80$  cm en las mujeres), junto con dos o más de las siguientes características: Hipertensión arterial sistémica ( $> 130/85$  mm/Hg o la necesidad de tratamiento antihipertensivo); resistencia a la insulina o *diabetes mellitus* tipo 2 (de acuerdo a los lineamientos previamente mencionados); disminución en la HDL ( $< 40$  mg/dl en hombres y  $< 50$  mg/dl en mujeres, o la necesidad de un tratamiento para dislipidemia) y/o hipertrigliceridemia ( $> 150$  mg/dl o la necesidad de un tratamiento para dislipidemia) [28].

Sin embargo, es importante distinguir que este síndrome no hace referencia a un proceso fisiopatológico único. Se trata de varias entidades que interactúan entre sí, y que además son factores de riesgo para el desarrollo de algunos de sus componentes. Por ejemplo, la resistencia a la insulina puede ocasionar daños a nivel sistema vascular (por la glucosilación de proteínas, el incremento en la síntesis de radicales libres, cambios en la vía del sorbitol-mioinositol y en la actividad de la proteína cinasa C), lo cual a su vez se traduce en daño al sistema glomerular renal, que finalmente ocasiona hipertensión arterial sistémica [29].

El marcador común a este síndrome es la presencia de obesidad central y visceral o una “adiposopatía”, en la cual es característica la hipertrofia de los adipositos viscerales, manifestándose un incremento en liberación de ácidos grasos libres, resistencia a la insulina y un perfil inmunológico protrombótico [30].

### **2.3.- Obesidad y alteraciones metabólicas asociadas al uso de antipsicóticos atípicos en los pacientes con esquizofrenia.**

La menor calidad de vida de los pacientes con esquizofrenia no se limita a la disfunción debida a los síntomas positivos, negativos y a los déficits cognoscitivos y en el funcionamiento social y laboral, también es el reflejo de la alta frecuencia de enfermedades metabólicas en esta población.

Son varios los estudios que reportan que la mortalidad que se registra en estos pacientes es de dos a tres veces mayor a la observada en población general [1, 31, 32]. Estos pacientes tienen 2.5

más riesgo de fallecer debido a enfermedades vasculares que la población general [1]. Más de dos tercios de los sujetos con esquizofrenia fallecen a causa de enfermedad isquémica coronaria (EIC), cifra que es bastante superior a la reportada para población general [33]. Un meta análisis que incluye 18 estudios reporta que las enfermedades vasculares (incluyendo la enfermedad vascular coronaria, cerebral y periférica) son la principal causa de muerte en los pacientes con el diagnóstico de esquizofrenia.

Al parecer la alta frecuencia de obesidad y alteraciones metabólicas en los pacientes con esquizofrenia es multifactorial. Aunque son varios los factores que explican la alta frecuencia de dichos padecimientos en este grupo de población, como el sedentarismo y los hábitos alimenticios, no cabe duda que el uso de los antipsicóticos atípicos constituye una de las variables relevantes asociadas al incremento en los factores de riesgo cardiovascular modificables (como la obesidad, la dislipidemia y la *diabetes mellitus* 2) [34].

Los antipsicóticos atípicos se asocian a una ganancia de peso importante. La media en la ganancia ponderal después de un año de tratamiento con clozapina es de 5.3 a 6.3 kg y con olanzapina de 6.8 a 11.8 kg. El tratamiento con risperidona y quetiapina también produce ganancia ponderal significativa (5 a 7 kg aproximadamente). La diferencia en el aumento de acuerdo al tipo de antipsicótico es especialmente marcada en los primeros tres meses de tratamiento [35, 36]. De acuerdo a los resultados de la fase 1 del Clinical Antipsychotic Trials Of Intervention Effectiveness (CATIE), a los 3 meses de seguimiento, en los sujetos tratados con olanzapina se registró un incremento en el porcentaje de pacientes con diagnóstico de síndrome metabólico (del 34.8% al 43.9%) y en los niveles séricos de triglicéridos. Además en el grupo tratado con este medicamento y en los pacientes que recibieron quetiapina se registraron mayores incrementos en la circunferencia abdominal al ser comparados con los pacientes tratados con risperidona o con ziprasidona [37].

A pesar de que la FDA considera como efecto adverso el aumento de 7% sobre el peso basal, del 40 al 80% de los pacientes tratados con antipsicóticos atípicos cursa con incremento ponderal por encima del 20% del peso ideal para su talla y edad [38, 39].

El tratamiento con dibenzodiazepinas (clozapina, olanzapina) se acompaña con frecuencia de aumento en los triglicéridos y en menor medida de incremento en el colesterol. La alteración en el perfil de lípidos también se observa con el tratamiento con quetiapina. En el estudio realizado por Duncan y cols., que incluyó más de 6000 pacientes, la disminución en los niveles de HDL fue notable en los pacientes tratados con olanzapina, en comparación a los pacientes que recibieron tratamiento con otros antipsicóticos atípicos. El aumento en los niveles de triglicéridos fue significativamente mayor en los sujetos tratados con olanzapina y quetiapina que en los pacientes tratados con risperidona[40]. Este hallazgo coincide con otros reportes, en los que las alteraciones en el perfil de lípidos debidas al tratamiento con risperidona y ziprasidona son mucho menos marcadas o no se presentan [41].

En numerosas publicaciones médicas se ha vinculado el empleo de olanzapina y clozapina con agravamiento de alteraciones ya existentes en el metabolismo de la glucosa, desarrollo de intolerancia a la glucosa, *diabetes mellitus* 2 y cetoacidosis diabética, incluso en pacientes que no son obesos [42-45]. También se han publicado estudios que vinculan a los antipsicóticos risperidona y quetiapina con el desarrollo de intolerancia a la glucosa y *diabetes mellitus*, aunque esto ocurre con menor frecuencia[43]. Existen algunos reportes de caso, donde las alteraciones metabólicas revierten en forma total una vez suspendida la administración del fármaco[46].

La Asociación Americana de Diabetes y a la Asociación Americana de Psiquiatría clasifica a los antipsicóticos atípicos en tres grupos, de acuerdo a la magnitud en la cual su empleo se asocia con aumento ponderal y con la emergencia de alteraciones en el perfil de lípidos y en la glucosa. En el grupo de riesgo alto se encuentran la clozapina y la olanzapina. La quetiapina se considera un antipsicótico atípico de riesgo metabólico medio-alto y la risperidona se ubica en el riesgo medio-bajo. La ziprasidona y el aripiprazole se consideran fármacos de riesgo metabólico bajo [47]

El incremento en el peso tiene impacto no solo a nivel de la salud general y la morbi-mortalidad, también impacta en forma directa el apego que el paciente tiene al tratamiento farmacológico. En un año, los pacientes obesos están 2.5 veces más propensos a suspender el medicamento que los pacientes no obesos [35, 48]. La falta de adherencia al tratamiento con los antipsicóticos se

asocia a un mayor riesgo de hospitalización debido a recurrencia y agravamiento de los síntomas psicóticos[49, 50].

### 2.3.1.- Mecanismos propuestos para explicar alteraciones metabólicas secundarias al tratamiento con antipsicóticos atípicos.

Los mecanismos por medio de los cuales los antipsicóticos atípicos provocan aumento ponderal son actualmente estudiados, entre ellos la acción antagonista sobre los receptores H1, que ocasiona aumento del apetito. Sin embargo estos medicamentos interactúan con una amplia variedad de receptores. Se ha propuesto que el antagonismo que estos compuestos ejercen sobre el receptor 5HT2C puede ser responsable también del aumento en el apetito, y de la consecuente ganancia ponderal. Dicha hipótesis parte del hecho de que algunos medicamentos supresores del apetito actúan sobre este receptor. Los ratones modificados genéticamente para no expresar esta proteína se tornan obsesos y desarrollan *diabetes mellitus* [51].

En años más recientes se ha postulado que al menos parte del aumento de peso podría ser resultado de alteraciones en hormonas peptídicas, como la leptina. En los pacientes esquizofrénicos tratados con olanzapina y clozapina se han detectado niveles elevados de leptina que correlacionan con el aumento en la masa grasa. Tomando como base estas observaciones se ha propuesto que el sistema de retroalimentación negativo medido por la leptina (es decir la supresión del apetito) podría ser alterado en forma directa por estos fármacos [52, 53].

Kim y colaboradores han reportado un efecto orexigénico de los antipsicóticos atípicos por medio de la estimulación potente y selectiva de la proteína cinasa activada por adenosinmonofosfato (AMP cinasa), una enzima que regula la ingesta de alimento, aunque dicha hipótesis no ha sido comprobada en forma satisfactoria [54].

Se ha propuesto que estos fármacos aumentan la resistencia a la insulina, más que alterar su secreción por las células  $\beta$  del páncreas. Esta resistencia aumentada puede ser producto, por un lado, del aumento en el tejido graso (visceral y abdominal), y por otro deberse a un efecto directo del medicamento sobre el transportador de glucosa. De acuerdo a esta última posibilidad algunos autores han propuesto que medicamentos como la olanzapina y la clozapina alcanzan

concentraciones intracelulares importantes, uniéndose al transportador de glucosa e interfiriendo con su funcionamiento normal[55, 56].

Otro mecanismo por medio del cual algunos antipsicóticos atípicos pueden causar alteraciones metabólicas es debido a su antagonismo a los receptores 5 HT1A, acción que puede ocasionar disminución en la secreción de insulina por parte de la célula  $\beta$  ante concentraciones elevadas de glucosa. Sin embargo esta posibilidad se antoja poco factible, ya que la olanzapina tiene escasa afinidad por los receptores 5HT1A. Esta hipótesis parece poco probable, el tratamiento con antipsicóticos se ha asociado con niveles aumentados de insulina en los pacientes esquizofrénicos[57].

En los últimos años se han explorado las anormalidades que los antipsicóticos pueden causar en la secreción de hormonas contra reguladoras como el glucagón, y de otras hormonas implicadas en la regulación del peso corporal y el balance energético, como la leptina y la ghrelina. Algunos autores han reportado que estos factores se encuentran en niveles alterados en los pacientes esquizofrénicos tratados con antipsicóticos, pero no se esclarece si estas anormalidades corresponden a un efecto directo del medicamento, o son consecuencia del aumento en el tejido graso[57, 58].

La paradoja de que la clozapina y la olanzapina, los dos antipsicóticos que muestran una mayor eficacia en el control de los síntomas psicóticos, son a la vez los medicamentos que se asocian con mayor frecuencia al desarrollo de anormalidades metabólicas ha llevado a algunos investigadores que ambos mecanismo podrían compartir una sustrato fisiopatológico común. Girgis y Col. han propuesto que la vía Akt es un probable punto de convergencia entre las rutas de cambios intracelulares inducidos por la insulina y aquellas cascadas enzimáticas que son susceptibles de ser reguladas por el empleo de antipsicóticos atípicos [59].

Los agonistas dopaminérgicos disminuyen los niveles de fosforilación de la Akt y la GSK3 en el ganglio estriado normal de los roedores, efecto que parece ser contrario al que induce la insulina y el factor de crecimiento relacionado a la insulina en las neuronas[60].

El efecto que los antipsicóticos tienen sobre la actividad de la vía (PI3K)/GSK3 difiere dependiendo de la línea celular. En las células de glioblastoma y algunos modelos animales la clozapina y la olanzapina se han asociado con un incremento en el nivel de fosforilación de la Akt y en la actividad de la GSK3[61, 62]. Pero en el músculo estriado ocurre lo contrario, pues la olanzapina inhibe la activación de la Protein Kinasa 3 (PK3)[63].

## **2.4.- La melatonina y su posible asociación con el metabolismo de la glucosa y los lípidos.**

### **2.4.1.- La melatonina.**

La melatonina es una hormona secretada por la glándula pineal hacia los capilares. La liberación de esta hormona sigue un ritmo circadiano, siendo el principal estímulo para su secreción los periodos de oscuridad. De hecho los niveles de melatonina se elevan en forma notoria poco después del anochecer, actuando como un inductor del sueño. [64, 65].

La liberación de melatonina es un proceso de foto transducción. Las células de la retina en los periodos de oscuridad envían información a través del tracto retino-hipotalámico, que hace escala en el núcleo supraquiasmático, el cual envía aferencias hacia la médula espinal, donde los estímulos hacen relevo en el ganglio cervical superior y de ahí se dirigen hacia la glándula pineal. En el cerebro la melatonina es metabolizada a derivados de kinurenina. En el hígado, esta hormona es hidroxilada y luego conjugada con sulfato y ácido glucorónico. La melatonina está involucrada en varias funciones fisiológicas, como la regulación del sueño, la respuesta inmune, la función visual, el control de los ciclos circadianos y de otros procesos cognitivos complejos como el ánimo y la conducta [65].

La melatonina puede cruzar vesículas multilamelares de lípidos, y pasar fácilmente a través de la membrana celular. A nivel intracelular existen receptores “huérfanos” con los cuales interactúa esta hormona. Es posible que la acción biológica de la hormona sea mediada tanto por su unión a receptores en la membrana celular (receptores tipo 1 y 2), como por sus acciones en receptores intracelulares [66].

#### 2.4.2- El fotoperiodo y su papel en el la regulación del balance energético.

Scott y Grant [67] retomando la teoría original de O'Neel, proponen que la *diabetes mellitus 2* y las enfermedades cardiovasculares relacionadas a la misma pueden explicarse como resultado de una interacción inadecuada entre la glándula pineal, el hipotálamo y el tejido adiposo, cuya base biológica puede relacionarse con los cambios estacionales que algunos mamíferos presentan a la llegada del invierno. Considerando que la especie humana sobrevivió al último periodo glaciario, aquellos sujetos con una mayor capacidad de acumular reservas energéticas en temporadas en las cuales se tenía acceso a alimentos debieron presentar ventajas adaptativas durante los periodos de exposición a bajas temperaturas y ayunos prolongados.

En los animales con un patrón metabólico estacional, el aumento de peso previo a la época invernal se acompaña de otros cambios en el metabolismo de la glucosa y los lípidos, similares a los que se observan en los pacientes con DM2. Sin embargo, en los animales con patrón estacional, los cambios son limitados en el tiempo y realmente confieren una ventaja en términos de sobrevivencia. Es posible que el ser humano conserve, como un remanso evolutivo, parte de las vías neuroendocrinas que regulan este tipo de respuestas, y en este caso que su disfunción sea motivo de alteraciones en el balance energético.

La teoría del fotoperiodo constituye uno de los determinantes mayores en los cambios estacionales asociados al periodo invernal. En los seres humanos, como en otras especies, el cerebro se encuentra equipado con un reloj endógeno, que norma los cambios circadianos en los niveles de distintas hormonas, y por consecuencia en los ritmos metabólicos. Cada vez es mayor el interés que se presta a la disfunción en los sistemas que norman los ritmos biológicos como posibles vías causales de alteraciones en el balance energético [68]. En este sentido, la melatonina puede constituir una hormona que norme a nivel de los sistemas nervioso y endocrino, cambios en el metabolismo de la glucosa y los lípidos.

Niveles bajos de melatonina se han reportado, tanto en modelos animales de *diabetes mellitus* tipo 2 (DM2), como en pacientes diabéticos. [69, 70]. Las células  $\beta$  del páncreas expresan receptores para melatonina M1 y M2 y el efecto que esta hormona tiene sobre la regulación en la secreción de insulina ha empezado a estudiarse recientemente.



Parece ser que la melatonina activa al menos dos vías distintas de segundos mensajeros (inhibe la producción de AMPc y aumenta los niveles de inositol tri-fosfato) por acción del receptor M1. El efecto biológico resultante de estas acciones parece ser un incremento en la liberación de insulina. Por otro lado la estimulación de los receptores M2 inhibe las vías de segundos mensajeros dependientes de GMP cíclico. Esta acción en particular podría atenuar la secreción de insulina[71].

Además de que la melatonina parece incrementar la liberación de insulina, este compuesto puede también actuar a nivel de los procesos que median la captación de glucosa en los tejidos insulino sensibles. En las células de músculo esquelético de ratón el tratamiento con melatonina incremento al doble la entrada de glucosa, por medio de la fosforilación del substrato 1 del receptor a insulina (IRS-1) y de la actividad de la vía (PI3K)/GSK $\beta$  (cinasa 3 de la glic ógeno sintasa tipo  $\beta$ )[72].

Recientemente en un modelo DM2 en roedores se ha descrito que la melatonina incrementa la síntesis de glucógeno hepático por la vía de (PI3K)/GSK3 $\beta$ , disminuyendo en consecuencia los depósitos grasos en los hepatocitos [73].

#### 2.4.3- Evidencia de alteraciones en la función de la melatonina en los pacientes con *diabetes mellitus tipo 2* y síndrome metabólico.

En un estudio publicado en el 2007 Pescheke y colaboradores analizaron muestras tejido pancreático de 7 pacientes diabéticos y 18 controles con la finalidad de determinar diferencias en la expresión de los receptores a melatonina en las células  $\beta$  de los islotes de Langerhans. Los autores reportan que los receptores a melatonina tipo 1, 2 y los receptores intracelulares están sobre expresados en los pacientes con DM2 [74].

La curva de secreción de melatonina a lo largo de 24 hrs, el índice melatonina/ insulina en horario nocturno y el perfil de lípidos se determinó en 21 pacientes con síndrome metabólico y 19 controles. El índice melatonina/insulina se correlacionó negativamente con los niveles de LDL ( $r = -0.370$ ,  $p = 0.024$ ) y positivamente con los niveles de HDL ( $r = 0.414$ ,  $p = 0.010$ ). También se encontró correlación entre los niveles de insulina y melatonina nocturnos en el grupo

de pacientes con síndrome metabólico ( $r = 0.313$ ,  $p = 0.049$ ). En el grupo de pacientes, comparado con los controles, se detectó una correlación negativa entre el porcentaje de cambio diurno-nocturno de melatonina y la glucosa sérica en ayunas. ( $r = -0.494$ ,  $p = 0.023$ ) [75].

Considerando la posibilidad de que la melatonina regule el patrón de secreción de insulina y otros cambios circadianos relacionados al balance energético, un grupo de investigadores en el área de la endocrinología, realizaron un estudio con isótopos marcados (glucosa [U-C13] y lactato [3-14C]) con la finalidad de determinar si la tasa de aclaramiento de glucosa (es decir su utilización) y la tasa de producción de este carbohidrato (es decir, la gluconeogénesis hepática) guardan relación con la curva circadiana de melatonina, cortisol e insulina, y con los niveles séricos de glucosa en ayuno. El estudio incluye siete sujetos con *diabetes mellitus 2* (DM2) y seis controles. Los autores reportan que la gluconeogénesis en el grupo con DM2 aumenta en forma gradual durante la noche. La melatonina alcanzó la correlación más cercana con la glucosa en ayunas, sin embargo en los pacientes con DM2 la curva de secreción de esta hormona se encuentra aplanada. Es posible que esto refleje una alteración primaria a nivel de los sistemas de ritmos biológicos en el SNC o bien que los cambios observados en los sujetos con DM2 representen una respuesta adaptativa en los sistemas de regulación energética [76].

### 3.- ANTECEDENTES

#### **3.1.-Utilidad de la melatonina en el tratamiento y prevención de alteraciones metabólicas.**

Son escasos los estudios clínicos en los que la melatonina ha sido empleada con la finalidad de valorar su eficacia en el tratamiento y control de las alteraciones en el metabolismo de la glucosa y de los lípidos.

##### 3.1.1.- Evidencia en modelos animales.

En los modelos animales la administración de melatonina ha demostrado ser útil para el control de peso y la prevención de cambios ateromatosos. Mahmoud y colaboradores realizaron un estudio en el que se comparó un grupo de conejos sometidos a una dieta regular, otro sometido a una dieta alta en lípidos por 12 semanas, y posteriormente tratados con melatonina por 4 semanas. Respecto al grupo sometido solo a una dieta alta en grasas, el grupo que recibió melatonina presentó niveles más bajos de tensión arterial, frecuencia cardíaca, actividad simpática, peso, ingesta de comida, lípidos séricos y niveles de glucosa, así como reducción en los depósitos grasos en hígado y riñón y en la formación de placas ateromatosos en vasos sanguíneos, [77].

Wolden- Hanson y cols. reportan que el tratamiento con melatonina en ratas en edad media disminuye el peso total, la adiposidad intra-abdominal y los niveles de insulina plasmática sin alterar la ingesta de comida o la adiposidad total, sugiriendo que la disminución de los niveles de melatonina con la edad pueden alterar el metabolismo y la actividad física, resultando en un aumento del peso total, adiposidad visceral y las consecuencias metabólicas asociadas[78].

Existen distintos modelos animales de obesidad y *diabetes mellitus* tipo 2. Uno de ellos son las ratas OLEFT (modificadas genéticamente). En este modelo, la administración a largo plazo de melatonina logró reducir los niveles séricos de insulina, triglicéridos y leptina [79]. Además las ratas OLEFT sometidas a la extracción de la glándula pineal presentan incremento en los niveles plasmáticos de insulina, glucosa y triglicéridos hepáticos al ser comparados un grupo de roedores OLEFT con función pineal íntegra [80].

Respecto a los efectos que la melatonina pudiese tener a nivel de las respuestas de vasoconstricción y vaso relajación en los modelos de roedores con alteraciones vasculares secundarias a hiperglicemia crónica también hay algunos datos. En los ratones con apoptosis de las células  $\beta$  e hiperglicemia inducida con estreptomicina, a nivel del músculo liso de la aorta, se ha documentado tanto un incremento en la vasoconstricción mediada por serotonina como fallas en la vasorelajación mediada por acetilcolina. Sin embargo, el tratamiento con melatonina parece ser efectivo para aminorar estos cambios en la reactividad vascular [81]. En este mismo modelo biológico de roedores sometidos a estreptomicina, se documentó que el tratamiento con melatonina logra incrementar levemente el número de células  $\beta$  viables y los niveles de insulina, y produce un efecto hipoglicemiante llamativo[82].

### 3.1.2.-Evidencia en estudios clínicos.

Se realizó un estudio doble ciego en 46 sujetos con *diabetes mellitus 2* (DM2), que pesar de recibir tratamiento con metformina persistían con hiperglicemia. Se formaron tres grupos. El primero recibió 10 mg de melatonina + 50 mg de zinc, un segundo grupo que fue tratado con la combinación zinc/melatonina + metformina y finalmente un tercer grupo al que se administró zinc/melatonina + placebo. Los sujetos fueron evaluados en forma subsecuente al mes y a los tres meses. De acuerdo a los resultados de este ensayo clínico el tratamiento con zinc/melatonina logró mejorar el perfil de lípidos de los sujetos con DM2, además de disminuir la microalbuminuria. En el grupo tratado con metformina se encontró que los niveles de glicemia se controlaban en forma más exitosa con la adición de melatonina y zinc [83].

Considerando la presencia de receptores a M1 y la evidencia proveniente de modelos animales algunos grupos de investigación han buscado determinar si el tratamiento con melatonina ocasiona variaciones significativas en las cifras de la presión arterial. En un grupo de 21 sujetos normo tensos la administración de 5 mg de melatonina por 4 semanas resultó en una disminución significativa en los valores de la presión arterial sistólica durante el día y en la presión diastólica nocturna [84].

Existe el antecedente de un estudio doble ciego, controlado con placebo en un grupo pequeño de pacientes adolescentes con DM1. Este ensayo clínico reporta que la administración de 5 mg de melatonina resulta en una disminución significativa de la presión diastólica nocturna en estos sujetos con DM1 [85]. Este mismo grupo de autores realizó un estudio abierto, buscando el efecto que la toma de 10 mg de melatonina tiene en la presión sanguínea en un grupo de 9 adolescentes con DM1 y un grupo control. Los autores reportan que con la toma de esta dosis se observa una disminución en los valores tanto de la presión sistólica, como de la diastólica, aunque la muestra reportada es pequeña y los valores de significancia encontrados relativamente bajos [86].

### **3.2.- Utilidad del tratamiento de la melatonina para contrarrestar las alteraciones metabólicas secundarias al empleo de antipsicóticos atípicos.**

Raskind y colaboradores, realizaron un estudio en cuatro grupos de ratas hembra (n=11 /grupo) que fueron tratadas por 8 semanas con olanzapina, melatonina, olanzapina + melatonina, o solo vehículo en el agua que ingerían. Midieron semanalmente el peso, el consumo de comida y agua, la actividad motriz a 3 y 6 semanas, y los niveles séricos de melatonina plasmática en la semana 7. En la semana 8 las ratas fueron sacrificadas y se disecó y pesó la grasa visceral. En el grupo que recibió olanzapina se redujo el nivel de melatonina sérica en 55% ( $p < 0.001$ ). El incremento ponderal en los animales tratados con olanzapina fue de 18%, de 10% en el grupo de olanzapina + melatonina, 5% en los animales que recibieron solo melatonina, y 7% en el grupo control (que recibió solo el vehículo). El incremento en peso y la grasa visceral del grupo con olanzapina fueron mayores que en los otros tres grupos (todos  $p < 0.01$ ), que no fueron significativamente diferentes. Estos resultados sugieren que al menos en parte, el aumento del peso y la adiposidad visceral, pueden ser secundarios a la inducción de la reducción de los niveles séricos de melatonina por la olanzapina [87].

#### 4.- JUSTIFICACIÓN

Los antipsicóticos atípicos constituyen en la actualidad los fármacos que con mayor eficacia pueden ayudar al tratamiento de los síntomas positivos, los síntomas negativos y las deficiencias cognoscitivas en los pacientes con esquizofrenia[11, 88, 89].

Sin embargo, los efectos adversos de estos medicamentos, como las alteraciones metabólicas, repercuten en el apego al tratamiento y por lo tanto en el pronóstico de los pacientes. Además los sujetos con esquizofrenia constituyen una minoría con graves riesgos para la salud, especialmente en lo concerniente a enfermedades cardiovasculares, por lo que en el tratamiento a largo plazo con estos medicamentos debe considerarse la adición de medidas que en forma efectiva ayuden a disminuir la incidencia de obesidad y alteraciones en el metabolismo de la glucosa y de los lípidos.

Actualmente no ha sido posible determinar con detalle el mecanismo por medio del cual los antipsicóticos atípicos causan estas alteraciones. Una de las propuestas más novedosas implica que estos medicamentos alteran la acción de la insulina a nivel del músculo y el tejido adiposo, ya que tanto esta hormona como los antipsicóticos actúan sobre la vía PC3-Akt -GSK3 [59, 60].

Se ha encontrado que la melatonina puede estar implicada en la regulación del peso y el metabolismo de la glucosa. Recientemente se ha reportado que esta hormona actúa a nivel de la vía de la PC3 en tejidos insulino sensibles [72, 73].

Existe entonces una vía fisiológica común a la acción de la insulina, los antipsicóticos atípicos y la melatonina. Este conocimiento, junto con los hallazgos en modelos animales, abre la interrogante respecto a la utilidad de la melatonina para disminuir y prevenir los efectos metabólicos asociados al tratamiento con antipsicóticos.

## 5.- PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.

### 5.1.- Pregunta de Investigación

¿El tratamiento con melatonina puede ser una opción terapéutica útil para disminuir la ganancia ponderal, el incremento en la circunferencia abdominal y las alteraciones en el metabolismo de la glucosa y los lípidos en los pacientes con diagnóstico de trastorno esquizofreniforme o esquizofrenia tratados con antipsicóticos atípicos?

### 5.2.- Hipótesis.

La ganancia ponderal, la circunferencia abdominal, y las alteraciones en el perfil de lípidos y los niveles de glucosa serán menores en el grupo de pacientes tratados con antipsicóticos atípicos y melatonina al compararlos con los pacientes tratados solo con antipsicóticos atípicos.

### 5.3.- Objetivos.

#### 5.3.1.- Objetivo General.

Comparar la ganancia ponderal, el incremento en la circunferencia abdominal, los niveles de glucosa, colesterol, triglicéridos, HDL y LDL en un grupo de pacientes con trastorno esquizofreniforme o esquizofrenia que reciben tratamiento con antipsicóticos atípicos vs. un grupo de pacientes esquizofrénicos tratados con antipsicóticos atípicos y melatonina al inicio, 3 y 8 semanas de seguimiento.

#### 5.3.2.- Objetivos Específicos.

- Comparar la ganancia ponderal y el incremento en la circunferencia abdominal en un grupo de pacientes con trastorno esquizofreniforme o esquizofrenia tratados con antipsicóticos atípicos con la ganancia ponderal y el incremento en la circunferencia abdominal en pacientes con trastorno esquizofreniforme o esquizofrenia tratados con antipsicóticos atípicos y melatonina al inicio, 3 y 8 semanas.
- Comparar la glucosa en ayunas en un grupo de pacientes con trastorno esquizofreniforme o esquizofrenia tratados con antipsicóticos atípicos con los niveles de glucosa en pacientes con

trastorno esquizofreniforme o esquizofrenia tratados con antipsicóticos atípicos y melatonina inicio, 3 y 8 semanas.

- Comparar los valores de colesterol, triglicéridos, HDL y LDL en un grupo de pacientes con trastorno esquizofreniforme o esquizofrenia tratados con antipsicóticos atípicos con los valores de colesterol, triglicéridos, HDL y LDL en pacientes con trastorno esquizofreniforme o esquizofrenia tratados con antipsicóticos atípicos y melatonina al inicio, 3 y 8 semanas de seguimiento.
- Comparar la severidad del cuadro clínico en un grupo de pacientes con trastorno esquizofreniforme o esquizofrenia tratados con antipsicóticos atípicos con la severidad del cuadro clínico en pacientes con trastorno esquizofreniforme o esquizofrenia tratados con antipsicóticos atípicos y melatonina en un seguimiento a 8 semanas.



## 6.- MATERIAL Y MÉTODO

### 6.1.- Tipo de estudio.

Se trató de un estudio clínico aleatorizado y doble ciego, teniendo en su diseño las siguientes características: comparativo, de impacto, longitudinal, ambilectivo y homodémico.

### 6.2.- Ubicación espacio temporal.

El estudio se llevó a cabo en el servicio de hospitalización y el servicio de consulta externa del Instituto Nacional de Psiquiatría Ramón de la Fuente Muñiz (INPRFM) en el periodo comprendido entre diciembre del 2008 y enero del 2010. La evaluación basal y la primera visita (a las tres semanas), así como la toma de la muestra sanguínea para los estudios de laboratorio correspondientes, se realizó en el servicio de hospital del INPRFM, en el caso de los pacientes que iniciaron la medicación con antipsicóticos atípicos en forma intrahospitalaria y en el servicio de laboratorio en el caso de los pacientes ambulatorios. Las valoraciones y la toma de muestra sanguínea de los pacientes con tratamiento ambulatorio y la valoración y la toma de muestra a las 8 semanas de los pacientes captados en el servicio de hospital se llevaron a cabo en el servicio de consulta externa y en el laboratorio respectivamente.

### 6.3.- Población en estudio y Tamaño de la muestra

#### 6.3.1.- Población en estudio

Pacientes del servicio de hospital y del servicio de consulta externa del Instituto Nacional de Psiquiatría Ramón de la Fuente con diagnóstico de trastorno esquizofreniforme o esquizofrenia, de todos los subtipos, que debido su diagnóstico de base iniciaron tratamiento con olanzapina, risperidona, quetiapina o clozapina entre diciembre del 2008 y enero del 2010.

#### 6.3.1.- Selección y tamaño de la muestra.-

Se incluyó a todos los pacientes cumplieron con los criterios de inclusión y que aceptaron participar en el estudio.

## **6.4.- Criterios de inclusión, exclusión y eliminación.**

### **6.4.1.- Criterios de inclusión**

- Pacientes hombres o mujeres que reciban atención en el servicio de hospital o en servicio de consulta externa del INPRFM.
- Diagnóstico de trastorno esquizofreniforme o esquizofrenia, de cualquier tipo, de acuerdo a los criterios establecidos en el del DSM IV-TR.
- Edad 18 a 45 años.
- Cursar con episodio psicótico que amerite tratamiento con olanzapina, clozapina, quetiapina o risperidona.
- Iniciar tratamiento con olanzapina, clozapina, quetiapina o risperidona o reiniciar tratamiento con alguno de estos antipsicóticos después de un periodo mayor a un mes de haberlo recibido por última ocasión.
- Aceptar en forma voluntaria su participación en el estudio.

### **6.4.2.- Criterios de exclusión.**

- Episodio de manía, episodio depresivo con síntomas psicóticos, episodio psicótico secundario a causa médica o secundario a uso y abuso de sustancias.
- Antecedente de diagnóstico de *diabetes mellitus 2*, dislipidemia o distiroidismo bajo tratamiento
- Antecedente de hipersensibilidad o alergia a melatonina.
- Diagnóstico de insuficiencia hepática al inicio o durante el periodo de seguimiento.
- Mujeres embarazadas o mujeres que puedan embarazarse y no empleen algún método anticonceptivo en forma regular.
- Pacientes con riesgo suicida o con riesgo elevado de conductas agresivas.

### **6.4.3.- Criterios de eliminación.**

- Pacientes que durante el curso del estudio presenten ideación suicida o riesgo de elevado de agitarse o presentar conductas violentas.
- Pacientes que durante el seguimiento hayan suspendido el tratamiento con antipsicóticos y con la cápsula del protocolo por más de dos días seguidos.
- Pacientes que retiren su consentimiento.

Se permitió el tratamiento conjunto con otros antidepresivos y benzodiacepinas, en los casos en los que el médico tratante lo considero necesario. La dosis de antipsicóticos se estableció por el médico tratante de acuerdo a las necesidades clínicas para cada paciente.

## **6.5.- Variables y escalas de medición.**

### **6.5.1- Variables**

*Variables Sociodemográficas.* Edad (años); Escolaridad (años); Ocupación (Profesionista, Empleado, Estudiante, Ama de Casa, Subempleado o Ninguna); Nivel socioeconómico (de acuerdo a la clasificación asignada por trabajo social se dividió en 3 rubros: Alto, Medio y Bajo).

*Variables Clínicas.* Diagnóstico; Comorbilidad con otros trastornos psiquiátricos; Edad de inicio de la sintomatología; Tiempo de evolución (semanas); Duración de la psicosis no tratada (DPNT); puntaje en la escala PANSS (basal, 3 semanas y 8 semanas); puntaje en la escala Calgary (basal, 3 semanas y 8 semanas); Tipo de antipsicótico atípico; Dosis de antipsicótico atípico en equivalentes a 100 mg de clorpromazina (basal, 3 semanas y 8 semanas).

*Antropométricas.* Peso (Kg), Talla (cm), IMC (  $\text{Peso (Kg)}/\text{Talla}^2(\text{Mt})$ ); Perímetro de la cintura; Perímetro de la cadera; Índice cintura/cadera (cm/cm); Masa grasa (Kg), Porcentaje de masa grasa. Estos parámetros se registraron en cada una de las visitas (basal, 3 semanas, 8 semanas).

*Laboratorio.* Glucosa sérica en ayuno (mg/dl); Triglicéridos séricos; Colesterol total (mg/dl), HDL(mg/dl), LDL(mg/dl), Índice aterogénico (LDL/HDL). Estos parámetros se registraron en cada una de las visitas (basal, 3 semanas, 8 semanas).

*Grupo de Tratamiento.* Grupo melatonina (Tratamiento con antipsicótico atípico + cápsula con 5 mg de melatonina ) o grupo placebo ( Tratamiento con antipsicótico atípico + cápsula con placebo).

### 6.5.2.- Escalas

#### *SCIDI- VC.*

Este instrumento se empleó con la finalidad de corroborar el diagnóstico de esquizofrenia o trastorno esquizofreniforme y excluir la presencia de otros trastornos psicóticos. La entrevista está diseñada para su uso en la práctica clínica como una forma de garantizar evaluaciones estandarizadas. La SCIDI- VC cubre los diagnósticos que se observan más frecuentemente en la práctica clínica. Se realiza en una única sesión de entre 45 y 90 minutos.

Esta entrevista tiene la capacidad de poder establecer diagnóstico según criterios del Manual Diagnóstico y Estadístico de los Trastornos Mentales (DSM- IV TR, *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*). La kappa reportada para este instrumento ha sido excelente 0.85 ( $p=0.06$ ) y se ha reportado una muy buena exactitud diagnóstica (82%). En este estudio la SCIDI- VC se utilizará para confirmar el diagnóstico de esquizofrenia de los en los sujetos participantes y detectar otros diagnósticos[90].

#### *Escala de Síntomas positivos y negativos (PANSS) para síntomas psicótico. Modelo de cinco factores.*

El PANSS de las siglas en inglés para Positive and Negative Syndrome Scale, desarrollada por Kay y cols en 1987, es una escala que mide severidad de los distintos síntomas presentes en la esquizofrenia, y permite evaluar los cambios en respuesta al tratamiento.

Incluye 30 variables agrupadas que se califican de acuerdo a la severidad desde 1 igual a ausente, hasta 7, extremadamente severo. El PANSS tiene criterios operacionales estrictos para conducir una entrevista clínica, definiciones específicas para cada uno de las 30 variables y criterios de calificación más detallados para cada nivel de psicopatología. El punto de corte es 60. La confiabilidad inter evaluador para este instrumento es de 0.80[91].

Aunque en su propuesta original este instrumento busca determinar la presencia de síntomas positivos y negativos, existe una controversia considerable respecto al número de factores que componen la escala. De acuerdo al análisis realizado por Fresán y cols. pueden distinguirse 5 subescalas: síntomas positivos, síntomas negativos, síntomas cognitivos, excitabilidad y síntomas depresivos-ansiosos, que explican el 53% de la varianza en la puntuación de la escala. [92].

### *Escala Calgary de depresión en pacientes esquizofrénicos*

La escala Calgary es un instrumento con nueve reactivos, cada uno de los cuales puede adoptar cuatro valores distintos (0,1,2,3). La escala fue especialmente para diseñada para la valoración de los síntomas depresivos en pacientes con esquizofrenia. El instrumento fue validado en una muestra de 150 pacientes. La confiabilidad Inter.- evaluador se estableció empleando la correlación intraclase (CIC), valor que alcanza el 0.86. Los autores reportan un alfa de Cronbach de 0.79. La correlación con otras escalas diseñadas para la cuantificación de síntomas depresivos (Escala de depresión de Hamilton e Inventario de depresión de Beck) es de 0.82 y 0.79 respectivamente [93].

La escala Calgary para depresión en esquizofrenia fue validada por Ortega-Soto y colaboradores en 103 pacientes con el diagnóstico de esquizofrenia. Además de esta escala se aplicó el grupo de pacientes el inventario de depresión de Beck (IDB) y la escala de DiMascio para efectos extrapiramidales. La mitad de la muestra fue evaluada también con la escala PANNS y en el 50% restante se reaplicó la escala Calgary en dos días diferentes de la misma semana por un diferente entrevistador. Se encontró una correlación significativa ( $r= 0.72$ ,  $p 0.00001$ ) entre las puntuaciones totales de la escala de Calgary y el IDB. No hubo correlación significativa ente las escalas de DiMascio y la escala de Calgary, ni entre esta última y la subescala de síntomas negativos del PANSS. La correlación entre las puntuaciones de la Escala de Calgary en el grupo en el cual se aplicó en dos ocasiones fue de 0.80. Los autores concluyen que este instrumento en su versión traducida al español tiene una validez convergente satisfactoria y una buena reproductibilidad [94].

## **6.6.- Métodos de recolección de datos y Análisis de resultados**

### **6.6.1.- Recolección de datos.**

Las variables sociodemográficas (edad, sexo, estado civil y nivel socioeconómico), la edad de inicio y el número de episodios previos se obtuvieron tanto de la entrevista con el sujeto y como del expediente clínico. Se aplicó un instrumento de tamizaje que enlista los criterios de inclusión y exclusión ya mencionados, además de registrar la comorbilidad psiquiátrica, el antecedente de

uso de sustancias, el antecedente de tratamiento con antipsicóticos y la respuesta a los mismos. La información referente al tratamiento indicado por el médico tratante en cada una de las valoraciones se codificó en un formato diseñado con este fin, al igual que el apego o suspensión del mismo. De igual forma, se registró el apego en la toma de la cápsula del protocolo solicitando al sujeto que reportase si había suspendido el medicamento por más de dos días seguidos y realizando el conteo de las cápsulas en las valoraciones 2 y 3. El peso, la masa grasa, el porcentaje de grasa corporal, la circunferencia abdominal, la circunferencia de la cadera y el índice de masa corporal se valoraron y registraron por el investigador en cada una de las visitas. Los valores correspondientes a los resultados de los estudios de laboratorio se obtuvieron directamente de la sección de laboratorio en la base de datos de hospital (Health Center V5). La información clínica y antropométrica se codificó en una hoja de recolección de datos, anexándose las escalas PANSS y la escala Calgary que se aplicaron en cada valoración (Ver Anexo, Hoja de datos sociodemográficos, clínicos y antropométricos)

#### 6.6.2.- Procedimiento.

Los pacientes candidatos a participar fueron contactados por intermediación de su médico tratante en la consulta externa, o bien en forma directa por los médicos participantes en el caso de los pacientes hospitalizados. Con la finalidad de confirmar que los sujetos pudiesen ser incluidos en el estudio se realizaron las preguntas pertinentes en relación a los criterios de inclusión y exclusión ya comentados. (Hoja de datos sociodemográficos, clínicos y antropométricos, Ver Anexo). El diagnóstico esquizofrenia y/o trastorno esquizofreniforme se estableció de acuerdo a los criterios del DSM IV-R, mediante la aplicación del SCIDI-VC. A aquellos sujetos que cumplieron el perfil requerido se les expuso el propósito del estudio. Se entregó el consentimiento informado tanto al paciente como a un familiar responsable. Solo los pacientes que consintieron participar y firmaron el consentimiento fueron incluidos.

Posteriormente los pacientes se asignaron al grupo de melatonina o el agrupo placebo (ver próximo apartado, *proceso de aleatorización y cegamiento*). A todos los pacientes se les realizaron tres valoraciones (basal, tres semanas y 8 semanas), cada una de las cuales se aplicó las escalas PANSS y Calgary, se registró la dosis del antipsicótico indicada por el médico tratante y

el tratamiento conjunto con otros medicamentos (antidepresivos y benzodiazepinas) y se procedió a la medición de las variables antropométricas y la toma de los estudios de laboratorio (ya especificados en la sección Variables). La valoración basal se realizó previo inicio del tratamiento con el antipsicótico y la cápsula del protocolo. Se entregó a los sujetos (o al servicio de enfermería en el caso de pacientes hospitalizados) un frasco con un código numérico, que en su interior contenía 24 cápsulas de melatonina o placebo. En la segunda visita se entregó un segundo frasco, con un total de 40 cápsulas. Se solicitó a los sujetos participantes que tomaran la cápsula del protocolo entre las 20 y las 21 horas. En las visitas de seguimiento se interrogó la presencia de efectos adversos, el apego al antipsicótico y a la cápsula del protocolo y se realizó el conteo de las cápsulas restantes.

Tanto la toma de las medidas antropométricas como los estudios de laboratorio se obtuvieron tras un periodo de ayuno de 10 a 12 hrs, entre las 07:30 y las 08:30. Para la medición ponderal y del porcentaje de grasa corporal se empleó una báscula digital *Body Composition Analyzer*. La medición del diámetro de la cintura se realizó con una cinta métrica flexible, situando la referencia para la medición dos centímetros por debajo de la cicatriz umbilical. El perímetro de la cadera se midió a la altura de la cresta iliaca.

6.6.2.1.- *Proceso de aleatorización y cegamiento*. Los pacientes fueron asignados a cada uno de los grupos mediante el proceso de aleatorización sistemática. El laboratorio productor de melatonina proporcionó los envases de este medicamento y del placebo, iguales en características físicas. Estos envases se entregaron a uno de los miembros del equipo de investigación, que se encargó de realizar la aleatorización y asignar un código numérico a cada uno. A los pacientes que ingresaron al estudio se les asignó este mismo código de identificación. De esta forma se integraron dos grupos, uno que recibió tratamiento con un antipsicótico atípico y una cápsula de 5 mg de melatonina, y otro que fue tratado con un antipsicótico atípico y una cápsula con placebo. Tanto los evaluadores clínicos como los pacientes se mantuvieron ciegos grupo asignado a cada sujeto.

### 6.6.3.- Análisis de resultados

Se utilizaron frecuencias y porcentajes para describir las variables de tipo categórico y promedio y desviación estándar para variables dimensionales. Para el contraste entre grupos (por género y por seguimiento completo o incompleto) se empleó la prueba t de Student para muestras independientes y la prueba de  $X^2$  para las variables categóricas. Para el análisis en el cambio de las variables clínicas y metabólicas a lo largo del seguimiento, y por el grupo de estudio se aplicó un modelo lineal general, obteniendo la varianza atribuida a cada factor. El estableció un valor de  $\alpha$  de 0.05. Las pruebas se realizaron por medio del programa Statistical Package for Social Sciences (SPSS versión 15.0, Chicago IL, EUA).

El trabajo de tesis que aquí se reporta forma parte de un proyecto que no ha finalizado. Por lo anterior, y con el propósito de que los resultados obtenidos no interfieran en las evaluaciones del resto de los pacientes el investigador participante que se encargó de realizar la aleatorización solo informó a los evaluadores el número de sujetos que hasta el momento han sido asignados a cada grupo. Por la misma consideración metodológica, solo se analizaron los resultados de los sujetos que finalizaron las 8 semanas de seguimiento al momento de redactar esta tesis. Las comparaciones entre los grupos fue realizada por el investigador responsable del proceso de aleatorización y cegamiento, de forma que el resto de los participantes desconocieran la identidad de los sujetos pertenecientes a cada uno de los grupos.

### **6.7.- Consideraciones éticas.**

Se trató de un estudio con riesgo mayor al mínimo, ya que se tomaron muestras de sangre venosa. La posibilidad de complicaciones relacionadas a este procedimiento es mínima, e incluye perforación de la vena, e infección del sitio de la punción. La melatonina ha sido ya utilizada previamente en sujetos, no hay riesgos mayores asociados a su uso dentro de las dosis habituales. Los efectos más comúnmente reportados son somnolencia y mareo, especialmente cuando se toma durante el día.

A todos los participantes se les explicó el propósito del estudio. Se les entregó el formato de consentimiento informado tanto al paciente como a su familiar (Ver Anexo, Consentimiento informado). Solo se incluyó a los sujetos que consintieron su participación.



## 7.- RESULTADOS.

A lo largo del periodo de estudio se incluyó a un total de 26 sujetos, 18 hombres (69.2%) y 8 mujeres (30.8%), con edad promedio de 28.81 años (DE  $\pm 7.53$ ). Cerca de una tercera parte de la muestra (34.6%) se conformó con pacientes que iniciaron el tratamiento antipsicótico en el servicio de hospital del INPRFM.

Respecto a las categorías diagnósticas, 16 pacientes (61.5%) recibieron el diagnóstico de esquizofrenia paranoide, 5 pacientes (19.2%) fueron diagnosticados con esquizofrenia indiferenciada, 1 paciente con esquizofrenia desorganizada (3.8%) y 2 sujetos con trastorno esquizofreniforme (7.7%). Un hombre y una mujer recibieron el diagnóstico inicial de trastorno esquizofreniforme, sin embargo durante el seguimiento se estableció el diagnóstico de trastorno psicótico breve. Doce pacientes recibieron tratamiento con risperidona (46.2%), cinco fueron tratados con olanzapina (30.8%), cuatro con quetiapina (15.4%) y 2 con clozapina (7.7%).

La media en la edad de inicio de los síntomas psicóticos fue de 24.27 años (DE 5.88). El tiempo entre el inicio de la sintomatología psicótica y la inclusión en el estudio se ubicó en un rango muy amplio, de 1 a 1056 semanas. Respecto a la duración de la psicosis no tratada el rango de tiempo se ubicó entre 1 y 816 semanas. En la puntuación basal del PANSS se registraron valores entre 35 y 133 puntos, con una media de 87.7 (DE  $\pm 23.6$ ). El valor de la mediana se ubicó también en 87 puntos. Los puntajes inferiores a 60 (punto de corte) se obtuvieron en aquellos pacientes con tratamiento previo con un antipsicótico típico, en los que se indicó un cambio en la medicación. En la escala Calgary la puntuación se distribuyó en un rango de 12 puntos (de 0 a 11), con una media de 2.85 (DE  $\pm 3$ ), ubicándose la mediana de la muestra en 1.5.

El peso basal promedio fue de 71.76 Kg. (DE  $\pm 12.33$ ) para los sujetos del sexo masculino, con una media de índice de masa corporal (IMC) de 24.77 (DE  $\pm 4.02$ ). En el grupo de pacientes del sexo femenino el peso inicial fue de 66.3 Kg. (DE  $\pm 14.57$ ) y el IMC 26.48 (DE  $\pm 6.68$ ). Al comparar entre sí a los integrantes del sexo masculino y femenino se encontraron diferencias significativas en el nivel socioeconómico (NSE medio 100% mujeres vs. 65.4% hombres,  $X^2=$

6.11,  $p= 0.013$ ) y en la puntuación basal de la escala Calgary de depresión (Hombres:  $2.06 \pm 2.12$  vs. Mujeres:  $4.63 \pm 4.13$ ;  $t= -2.11$ ,  $p= 0.045$ , IC 95%  $-5.081$  a  $-0.058$ ).

La Tabla 1 “*Características Sociodemográficas de los pacientes incluidos en el estudio*” y la Tabla 3 “*Características clínicas y antropométricas de los pacientes incluidos en el estudio*” en el Anexo C resumen las características sociodemográficas, clínicas y de los exámenes de laboratorio de la muestra.

En la segunda visita (semana 3), se valoró a 21 sujetos (80.7%). Únicamente 15 sujetos (57.6%) finalizaron el seguimiento a 8 semanas. Cuatro de los sujetos que se perdieron residen fuera del Distrito Federal y refirieron que la distancia representaba el motivo para retirar su participación. En el caso de otro paciente, el médico tratante decidió el cambio a antipsicótico típico, debido a que el tratamiento inicial resultaba demasiado costoso para el paciente. Un paciente refirió que suspendió la toma del antipsicótico y de la cápsula del protocolo argumentando que no percibió mejoría. Los otros cinco pacientes presentaron pobre apego al tratamiento y suspendieron la toma del antipsicótico y de la cápsula del protocolo por más de tres días durante el periodo de evaluación debido a falta de recursos económico (Ver Tabla 2 en Anexo C “*Motivos referidos para abandono del estudio por los pacientes que no finalizaron el seguimiento*”).

Se compararon las características de los pacientes que abandonaron el estudio (NFS) y de los pacientes que finalizaron el seguimiento (FS), y se tomó en cuenta el grupo al que fueron asignados (melatonina o placebo), las variables sociodemográficas, antropométricas y clínicas basales, así como los datos de la última escala PANNS aplicada, el último peso e índice de masa corporal (IMC) y los últimos estudios de laboratorio disponibles (Ver Tabla 4 en Anexo C “*Características de los Pacientes que finalizaron y que no finalizaron el seguimiento a ocho semanas*”).

No se encontraron diferencias significativas en lo referente al número de sujetos asignados a melatonina o a placebo, ni en las características sociodemográficas, clínicas y antropométricas basales entre los pacientes que concluyeron la evaluación (FS) y los pacientes que no finalizaron el seguimiento (NFS). Al comparar la media en la puntuación total del último PANSS disponible, se obtuvo un valor de  $p=0.055$ , en el límite de significancia establecido (FS= 61.80 vs. NFS= 80.27;  $t= -2.0$ , IC 95%  $-37.4$  a  $0.466$ , 24 gl). Al realizar un análisis de cada uno de los

factores de la escala se encontró una diferencia significativa al contrastar la última medición disponible de la subescala positiva del PANSS (FS= 13.93 vs NFS=23.82;  $t=-3.34$ ,  $gl= 24$ ,  $p= 0.003$ , IC 95% -15.9 a -3.78). No se encontraron diferencias estadísticamente significativas al analizar los factores negativo, cognitivo, de excitabilidad y ansioso-depresivo.

Debido a las consideraciones que ya se mencionaron en el apartado de análisis, únicamente se incluyó a los 15 sujetos que finalizaron el seguimiento para realizar el contraste entre el grupo asignado a melatonina y el grupo asignado a placebo, considerando para el análisis las tres mediciones (basal, semana 3 y semana 8).

Ocho sujetos fueron (53.3%) fueron asignados a tratamiento con placebo y 7 (46.6%) recibieron 5 mg de melatonina. Se compararon las características sociodemográficas y clínicas de ambos grupos. La media de la edad para el grupo melatonina fue de  $31.14 \pm 8.15$  años y para el grupo placebo de  $27.88 \pm 0.45$  años ( $t=0.76$ , 13  $gl$ ,  $p=0.45$  IC 95% - 5.97 a 12.5). El 42.2% (  $n= 3$ ) del grupo melatonina se conformó por sujetos del sexo femenino, contra el 25% ( $n= 2$ ) del grupo placebo ( $X= 0.536$ , 1  $gl$   $p= 0.466$ ).

Respecto al tratamiento recibido, 28.6% de los pacientes del grupo melatonina recibieron tratamiento con olanzapina, 28.6% con risperidona, 28.6% con quetiapina y 14.2% con clozapina. En el grupo placebo el 62.5% fue tratado con risperidona, 25% con quetiapina y 12.5% con olanzapina (Ver Gráfica 1 “*Antipsicóticos atípico recibido en el grupo de pacientes tratados con 5 mg melatonina y en el grupo placebo*”, en Anexo D).

En función del riesgo metabólico de los antipsicóticos, se observó que el 3 sujetos (42.7%) del grupo melatonina recibieron tratamiento con un antipsicóticos con riesgo metabólico alto (olanzapina y clozapina), en tanto que en el grupo placebo solo un sujeto fue tratado con olanzapina. No se encontraron diferencias significativas al comparar los grupos de acuerdo riesgo metabólico del antipsicótico recibido (alto vs. medio) ( $X= 1.75$ , 1  $gl$ ,  $p= 0.18$ ). (Ver Gráfica 1 “*Riesgo metabólico asociado al antipsicótico atípico recibido por el grupo de pacientes tratados con 5 mg de melatonina y en el grupo placebo*”, en Anexo D).

No se encontraron diferencias en otras las variables clínicas y sociodemográficas entre los dos grupos (Ver Tabla 5 “*Características sociodemográficas y clínicas de los pacientes tratados con antipsicóticos atípicos y melatonina o antipsicóticos atípicos y placebo, que finalizaron al seguimiento a ocho semanas*”, en Anexo C).

Se observó una disminución significativa en la puntuación del PANSS, a lo largo de las tres evaluaciones para todos los sujetos ( $F= 23.4, p< 0.001$ ). No se encontraron diferencias entre los grupos ( $F= 0.351, p= 0.563$ ). El análisis de cada una de las subescalas reportó el mismo patrón de observaciones, es decir, una disminución significativa a lo largo del tiempo, y ausencia de diferencia entre grupos (Ver Tabla 6.1 “*Resultados del modelo lineal para la escala PANSS*”, Anexo C y Gráfica 2.1 “*Valores promedio del PANSS en las tres mediciones realizadas en el grupo melatonina y en el grupo placebo*”, Anexo D).

No se encontró diferencias en las puntuaciones de la escala de depresión de Calgary a lo largo de las evaluaciones ( $F= 1.72, p= 0.212$ ) ni entre los dos grupos ( $F= 1.72 p= 0.212$ ) (Ver Tabla 6.2 “*Resultados del modelo lineal para las escala Calgary*”, en Anexo C y Gráfica 2.2 “*Valores promedio de la escala Calgary en las tres mediciones realizadas en el grupo melatonina y en el grupo placebo*” en Anexo D).

En relación al peso, se observó un incrementó a lo largo del tiempo en todos los sujetos ( $F= 16.05, p= 0.001$ ), sin encontrar diferencias estadísticamente significativas entre los dos grupos ( $F= 0.077, p= 0.768$ ).

En el grupo de los pacientes tratados con melatonina se registró un aumento de 3.72%, respecto al peso basal, y en los sujetos tratados con placebo un aumento de 4.64%. Respecto a los resultados encontrados para el índice de masa corporal, se encontró un aumento en el curso de las evaluaciones ( $F= 20.46, p= 0.001$ ). No se observan diferencias entre los grupos ( $F=0.029, p=0.868$ ) (Ver Tabla 6.3 y 6.4. “*Resultados del modelo lineal para el peso y el IMC*”, en Anexo C; Gráfica 2.3 “*Valores promedio del Peso en las tres mediciones realizadas en el grupo melatonina y en el grupo placebo*” y Gráfica 2.4 “*Valores promedio en el IMC en las tres mediciones realizadas en el grupo melatonina y en el grupo placebo*”, en Anexo D).

Al analizar el porcentaje de grasa corporal y la masa grasa de los sujetos no se encontraron diferencias en las mediciones a lo largo del tiempo o entre el grupo tratado con melatonina y el grupo tratado con placebo (Ver Tablas 6.5 y 6.6 “*Resultados del modelo lineal para la masa grasa y el porcentaje de de grasa corporal*”, en Anexo C ; Gráfica 2.5 “*Valores promedio de la grasa corporal en las tres mediciones realizadas en el grupo melatonina y en el grupo placebo*” y Gráfica 2.6 “*Valores promedio del porcentaje de grasa corporal en las tres mediciones realizadas en el grupo melatonina y en el grupo placebo*”, en Anexo D).

Aunque se observa un ligero aumento en la media de la circunferencia a lo largo de las dos evaluaciones de seguimiento, el incremento no resultó significativo ( $F= 3.03$ ,  $p= 0.105$ ). Tampoco se observó una diferencia entre el grupo asignado a melatonina y el grupo asignado a placebo ( $F= 0.005$ ,  $p= 0.946$ ).

Respecto al índice entre la circunferencia abdominal y la circunferencia de la cadera, se observa que los valores se incrementan con el paso de las semanas. (Ver Tablas 6.7 y 6.8. “*Resultados del modelo lineal para la circunferencia abdominal y el índice cintura cadera*”, en Anexo C).

Al realizar la comparación entre grupos para estas variables antropométricas no se encontraron diferencias significativas. Si embargo llama la atención que en el grupo tratado con melatonina el índice cintura/cadera se incrementó en 47% en el curso de las 8 semanas, comparado con un incremento del 101% en el grupo asignado a placebo (Ver Gráfica 2.7 “*Valores promedio de la Circunferencia abdominal en las tres mediciones realizadas en el grupo melatonina y en el grupo placebo*” y Gráfica 2.8 “*Valores promedio de Índice cintura cadera (ICC) en las tres mediciones realizadas en el grupo melatonina y en el grupo placebo*”, en Anexo D”).

La media en los niveles de LDL y HDL se incrementó y disminuyó, respectivamente, a lo largo del tiempo, sin embargo esta variación no alcanzó significancia estadística ( $F= 2.257$ ,  $p= 0.157$ ). Tampoco se observaron diferencias entre los grupos para los valores séricos de estas fracciones del colesterol total (LDL:  $F= 1.08$ ,  $p= 0.317$ ; HDL:  $F= 0.564$ ,  $P= 0.466$ ) ( Ver Tabla 6.9 y 6.10 “*Resultados del modelo lineal para los niveles séricos de HDL y LDL*”, en Anexo C; Gráfica 2.9 “*Valores promedio de la HDL en las tres mediciones realizadas en el grupo melatonina y en el grupo placebo*” y Gráfica

2.10 “Valores promedio de la LDL en las tres mediciones realizadas en el grupo melatonina y en el grupo placebo” en Anexo D).

No se encontraron diferencias a lo largo del tiempo ni entre grupos en los niveles séricos de colesterol total ni en los valores de glucosa en ayuno. Se observó un incremento no significativo en el índice aterogénico, tanto en los pacientes tratados con melatonina, como en los pacientes tratados con placebo ( $F=1.99$ ,  $p=0.182$ ) ( Ver Tabla 6.11 “Resultados del modelo lineal para los niveles séricos de colesterol total” Tablas 6.13 y 6.14 “Resultados del modelo lineal para la glucosa sérica en ayunas y el índice aterogénico” en Anexo C; Ver Gráfica 2.11 “Valores promedio del Colesterol total en las tres mediciones realizadas en el grupo melatonina y en el grupo placebo”, Gráfica 2.13 “Valores promedio de la Glucosa en ayuno en las tres mediciones realizadas en el grupo melatonina y en el grupo placebo” y Gráfica 2.14 “Valores promedio del índice aterogénico en las tres mediciones realizadas en el grupo melatonina y en el grupo placebo”, en Anexo D).

Como puede observarse en la Tabla 6.12 “Resultados del modelo lineal para los niveles séricos de colesterol total y triglicéridos” y en la Gráfica 2.12 “Valores promedio de triglicéridos en las tres mediciones realizadas en el grupo melatonina y en el grupo placebo”, la media basal en los niveles séricos de triglicéridos fue mayor en los pacientes tratados con melatonina en relación a los pacientes tratados con placebo ( $175.29 \pm 86.7$  vs  $128.38 \pm 92.3$ ). A lo largo del tiempo se observó una tendencia al incremento en esta variable ( $F= 4.20$ ,  $p=0.06$ ), marcándose una diferencia significativa entre los dos grupos ( $232 \pm 130.7$  vs  $123 \pm 71.4$ ,  $F= 5.65$ ,  $p=0.033$ ).

Finalmente, se observó que la dosis del antipsicótico atípico se incrementó a lo largo del estudio ( $F= 5.87$ ,  $p= 0.031$ ), sin que se encontrasen diferencias significativas entre los grupos ( $F= 1.54$ ,  $p= 0.236$ ) ( Ver Tabla 6.15 “Resultados del modelo lineal para la dosis de antipsicótico en equivalentes a 100 mg de clorpromazina”, en Anexo C y Gráfica 2.15 “Valores promedio de la dosis de Antipsicótico atípico en las tres mediciones realizadas en el grupo melatonina y en el grupo placebo” en Anexo D).

## 8. DISCUSIÓN.

Existe un creciente número de artículos basados en modelos animales y estudios clínicos que buscan dilucidar el papel que la hormona melatonina desempeña en la regulación del balance energético y en el metabolismo de la glucosa y los lípidos[70, 75-77, 82].

Los resultados obtenidos no logran apoyar la hipótesis de que el tratamiento con 5 mg de melatonina es una maniobra útil para aminorar los cambios en el peso, el índice de masa corporal, la circunferencia abdominal, los valores de glucosa en ayuno, HDL, LDL y colesterol total ocasionado por el tratamiento con antipsicóticos atípicos en los pacientes con esquizofrenia. Respecto el índice cintura/cadera, aunque los valores no alcanzan significancia estadística, llama la atención un mayor incremento en este parámetro en los sujetos asignados al grupo placebo. Solo encontramos una diferencia significativa para los valores séricos de triglicéridos, con valores promedio más altos en los sujetos que fueron asignados al grupo de melatonina.

A continuación buscamos discutir los hallazgos del análisis realizado, a la luz de las limitaciones que el estudio tiene en este momento, y considerando que la inclusión de pacientes en este protocolo continúa.

Se incluyó a 26 pacientes con edad promedio de 28.81 años ( $DE \pm 7.53$ ) que recibieron el diagnóstico de esquizofrenia, trastorno esquizofreniforme o trastorno psicótico breve, con un predominio de sujetos del sexo masculino (18 hombres, 69.2% y 8 mujeres, 30.8%). Aunque la prevalencia a lo largo de la vida de esquizofrenia en hombres y mujeres es equiparable, es posible que la edad límite establecida dentro de los criterios de inclusión (18 a 45 años) haya favorecido la sobre representación de la población del sexo masculino, considerando que el inicio de los síntomas en las mujeres es posterior, e incluso que una segunda oleada de casos se presenta en torno a la menopausia [95].

El 61.15% de los pacientes recibió el diagnóstico de esquizofrenia paranoide. Este dato es congruente con la literatura, que refiere que este subtipo de la esquizofrenia es el más frecuente [96].

Al agrupar a los sujetos por género solo se encontraron diferencias significativas en el nivel socioeconómico y en la puntuación basal de la escala Calgary. El 100% de las mujeres incluidas pertenecen a un nivel socio económico medio vs. el 50% de los varones. Esta diferencia puede explicarse debido a que los hombres debutan con la sintomatología a una edad menor, perdiendo en forma más temprana el funcionamiento laboral y la posibilidad de recibir un ingreso [6]. La mayor parte de los sujetos del sexo masculino incluidos refirieron ser desempleados. La puntuación basal de la escala Calgary fue mayor en las pacientes del sexo femenino (2.06 vs. 4.63); aunque el puntaje obtenido por las pacientes se encuentra por debajo del punto de corte sugerido para la escala  $\geq 6$ , se ha descrito que las mujeres con esquizofrenia presentan con mayor frecuencia sintomatología depresiva, por lo que este hallazgo coincide con lo esperado para la población en estudio [97, 98].

Solo el 80.7% de la muestra total finalizó el seguimiento a 3 semanas y el 57.6% de los sujetos finalizó el estudio. Una proporción importante de los pacientes que no se incluyen en el análisis (50%) se presentó a la siguiente valoración programada, sin embargo se excluyeron del estudio debido a que habían suspendido el tratamiento con el antipsicótico atípico por más de tres días. Todos los pacientes refirieron que el motivo por el que suspendieron el tratamiento fue la carga económica que representaba el pago del antipsicótico atípico. Si bien los antipsicóticos de segunda generación representan la primera opción de tratamiento por las ventajas que ofrecen y aún cuando su uso se ha ido ampliando, continúan siendo opciones farmacológicas que en muchas ocasiones están fuera del alcance económico de los pacientes. Recientemente se ha descrito que el costo de los antipsicóticos atípicos representa una carga económica difícil de sobrellevar para los sujetos con esquizofrenia y que este factor es determinante en el apego al tratamiento [99].

Buscamos comparar las características basales y los últimos datos disponibles del grupo de pacientes que finalizaron el estudio y de los sujetos que no completaron el seguimiento. Se encontró una mayor puntuación en el último PANSS total en el grupo de sujetos que abandonaron el estudio, aunque esta diferencia solo alcanzó significancia estadística en la subescala de síntomas positivos. Este resultado es esperable, considerando que los sujetos que



finalizaron el estudio permanecieron un mayor tiempo bajo los efectos del fármaco, existiendo una relación directa entre el tiempo de tratamiento y la disminución en los puntajes del PANSS. Por otro lado, se ha descrito que la puntuación basal del PANSS y el índice de cambio en la escala entre cada visita pueden ser predictores de la pérdida de sujetos en los estudios de seguimiento. En este caso ambos subgrupos presentan puntuaciones basales equivalentes, por lo que la diferencia parece estar en relación con el tiempo de exposición al antipsicótico [100].

Los ensayos clínicos en que evalúan el empleo antipsicóticos atípicos en pacientes con síntomas psicóticos reportan con frecuencia la pérdida de una proporción significativa de sujetos (hasta el 50%) [100, 101]. La pérdida de más del 30% de la muestra en un estudio de seguimiento marca un riesgo para los sesgos de transferencia en la interpretación de los resultados. Considerando que este es un análisis preliminar, en la inclusión de nuevos pacientes se tomará en consideración las observaciones obtenidas hasta el momento con el fin de desarrollar estrategias que permitan incrementar el porcentaje de pacientes que finalicen el estudio.

Al comparar el tipo de antipsicótico con el que fueron tratados los sujetos del grupo melatonina y del grupo placebo se encontró que el 42.7% de los pacientes en el grupo de melatonina recibió un antipsicótico atípico con riesgo metabólico alto (clozapina y olanzapina), comparado con solo un paciente (12.5%) del grupo placebo [47]. Se ha reportado en varios estudios que los pacientes tratados con olanzapina y clozapina tienen mayor incremento ponderal y alteraciones en el perfil de lípidos al ser comparados con los pacientes tratados con quetiapina o con risperidona, antipsicótico con el cual las alteraciones en el perfil de lípidos pueden ser mínimas o no presentarse [35-37, 40]. Aunque las diferencias entre los grupos no resultó significativa, la muestra incluida en el análisis es muy reducida. Por lo anterior, una de las principales limitaciones en los resultados que se reportan es el sesgo de distribución relacionado al riesgo metabólico de los antipsicóticos empleados por cada grupo. Debido a que el tamaño de la muestra es bastante limitado, el impacto que el tipo de medicamento tiene sobre las variables de interés no puede controlarse en forma adecuada.

Como puede observarse en las tablas y las gráficas que resumen los resultados del modelo lineal, la media en los niveles basales de LDL, colesterol total y triglicéridos; el peso, IMC, porcentaje

de grasa corporal, masa grasa y perímetro abdominal fue mayor en el grupo de sujetos asignados al grupo melatonina. Aunque la diferencia entre los grupos en estas variables no alcanzó significancia estadística, debido al tamaño de la muestra, no podemos descartar que el grupo de pacientes con melatonina incluyese sujetos que desde el punto de vista clínico fuesen más vulnerables a los efectos metabólicos de los antipsicóticos.

Tomando en cuenta las dos consideraciones previas, que al menos algunos de los pacientes del grupo tratado con 5 mg de melatonina tuviesen de base un perfil metabólico menos favorable y que una proporción importante de este grupo recibió tratamiento con antipsicóticos de mayor riesgo metabólico, cabría esperar que estos pacientes presentasen un mayor incremento ponderal, acorde con lo reportado por la literatura.

Sin embargo en el análisis lineal no se encuentran diferencias entre los grupos para la mayor parte de los parámetros antropométricos y de laboratorio considerados, de hecho el porcentaje de aumento ponderal en el grupo de sujetos tratados con melatonina fue ligeramente menor al registrado en los sujetos del grupo placebo (3.7% vs. 4.6%). La pregunta de si este efecto puede ser atribuido al empleo de melatonina no es factible de ser contestada con los datos que tenemos hasta el momento.

Otro hallazgo interesante es que los pacientes tratados con placebo cursaron con un incremento de 101% en el índice cintura/cadera, más del doble del aumento registrado en el grupo que recibió melatonina. El índice cintura/cadera es uno de los indicadores antropométricos de obesidad central. La obesidad central se relaciona con un aumento en los depósitos grasos viscerales, y con un incremento en el riesgo de para el desarrollo de *diabetes mellitus 2* (DM2)[102],[103], [104]. Algunos artículos reportan que este índice es antropométrico es el que más correlaciona con un incremento en la mortalidad debida de enfermedades cardiovasculares[105, 106].

Se encontró que el grupo de sujetos con tratados con melatonina un incremento de los niveles séricos de triglicéridos en el curso de las evaluaciones de seguimiento. Es posible que este hallazgo se relacione con el hecho de que una proporción importante de los sujetos recibió

tratamiento con dibenzodiazepinas (olanzapina y clozapina). La hipertrigliceridemia es un efecto adverso frecuentemente reportado para estos fármacos[107, 108]. Por el contrario, en un ensayo clínico que incluye sujetos con *diabetes mellitus 2* (DM2) el tratamiento con melatonina parece asociarse con una disminución en los niveles de triglicéridos e incremento en los valores de la HDL. Sin embargo es importante mencionar que este efecto benéfico de la melatonina se alcanzó con 10 mg [83, 105, 106]. Por lo anterior, es más probable que el aumento en los niveles séricos de triglicéridos se relacione con el tipo de antipsicótico empleado y no con el uso de melatonina.

En relación a los puntajes de las escalas PANSS y Calgary, ambos grupos se comportan en forma similar, por lo que puede considerarse que el empleo de melatonina no se asocia a una evolución desfavorable del cuadro psicótico o al desarrollo de sintomatología depresiva.

Actualmente los medicamentos más eficaces en el control de los síntomas psicóticos son también los que causan un mayor daño metabólico. Aparentemente las acciones que ejercen la dopamina (DA) y los antipsicóticos atípicos sobre la vía PC3-Akt -GSK3 son contrarias (mientras que la DA inhibe su actividad, los antipsicóticos parecen incrementarla). En las líneas celulares neuronales estos fármacos desencadenan en esta cascada patrones similares a los descritos en respuesta a la insulina y los factores de crecimiento relacionados[60].

Pero en el músculo periférico, un tejido sensible a la insulina, observamos el efecto contrario. La olanzapina inhibe la activación de la PC3 en respuesta a la insulina y con ello la formación de depósitos de glucógeno [63]. Por otro lado la melatonina incrementa la fosforilación de la PC3 en el músculo y el tejido hepático [72, 73]. Este es exactamente el punto donde la melatonina pudiese actuar en forma favorable, logrando revertir algunos de los efectos de los antipsicóticos atípicos sobre los tejidos insulino sensibles.

El desarrollo de estrategias, tanto farmacológicas, como sociales y conductuales, orientadas a aminorar los efectos que los medicamentos antipsicóticos tienen sobre distintos marcadores de riesgo cardiovascular es fundamental, si pensamos que parte del propósito de medicar a un paciente es mejorar su calidad de vida. Los efectos metabólicos adversos de los antipsicóticos no solo exponen al paciente a un mayor riesgo de enfermedades cardiovasculares, también

constituyen un factor que influye en el pobre apego a la medicación y con ello condicionan una evolución más tórpida del trastorno psiquiátrico[109].

Aunque el presente estudio, por limitaciones en relación al número de sujetos y al tipo de antipsicóticos utilizados, no logra demostrar un efecto favorable de la melatonina en los pacientes esquizofrénicos tratados con antipsicóticos de segunda generación, la hipótesis tiene un sustento adecuado desde el punto fisiopatológico y esperamos que con la inclusión de un mayor número de sujetos logremos encontrar datos favorables

## 9.- CONCLUSIONES

Este es el primer estudio que busca evaluar si la administración de 5mg melatonina es una maniobra útil para disminuir las alteraciones metabólicas y la ganancia ponderal asociada al tratamiento con antipsicóticos atípicos en pacientes con esquizofrenia y trastorno esquizofreniforme. El estudio tiene la fortaleza de ser un ensayo clínico doble ciego y controlado con placebo. Debido a que este trabajo de tesis forma parte de un proyecto que sigue en curso, en la comparación del grupo tratado con melatonina y del grupo placebo solo se incluyó a los sujetos que finalizaron el seguimiento.

Pueden señalarse como debilidades del estudio el tamaño limitado de la muestra que finalizó el seguimiento y la inclusión de pacientes que recibieron tratamiento con distintos antipsicóticos atípicos. Una proporción significativa de sujetos no finalizó el estudio debido a un pobre apego al tratamiento antipsicótico. Prácticamente todos los pacientes refirieron que el costo del tratamiento constituyó el motivo por el que suspendieron la medicación.

Al evaluar las características basales de los grupos, encontramos que los sujetos asignados aleatoriamente al grupo melatonina presentaron mayor peso, IMC, circunferencia abdominal, colesterol total, LDL, triglicéridos e índice aterogénico. Además, un porcentaje mayor de pacientes en el grupo de melatonina recibió tratamiento con antipsicóticos de riesgo metabólico alto. Aunque la diferencia entre grupos para estas las variables no alcanzó significancia estadística, debido reducido tamaño de muestra, no podemos excluir que en el grupo melatonina se incluyesen sujetos con un perfil metabólico menos favorable.

La posible diferencia en el perfil metabólico y distinto efecto sobre las variables de interés de los antipsicótico administrados a los sujeto de cada grupo pone en duda la validez de los resultados. Con la inclusión de un mayor número pacientes la probabilidad de formar grupos comparables entre sí aumenta y es posible también realizar un análisis estratificado de acuerdo al tipo de antipsicótico recibido.

Los resultados de este estudio no logran sustentar que el tratamiento con 5 mg de melatonina sea una maniobra útil para aminorar los cambios en el peso, el índice de masa corporal, la circunferencia abdominal, los valores de glucosa en ayuno, HDL, LDL y colesterol total ocasionado por el tratamiento con antipsicóticos atípicos en los pacientes con esquizofrenia.

Respecto el índice cintura/cadera, aunque los valores no alcanzan significancia estadística, llama la atención un mayor incremento en este parámetro en los sujetos asignados al grupo placebo.

Solo encontramos una diferencia significativa para los valores séricos de triglicéridos, con valores promedio más altos en los sujetos que fueron asignados al grupo de melatonina. Es posible que este hallazgo se relacione con el perfil metabólico de los sujetos del grupo y con el tipo de antipsicótico recibido y no con el tratamiento con melatonina, sin embargo el factor confusor de estas variable no puede controlarse debido al tamaño de la muestra.

Partiendo de los estudios en modelos animales y de los estudios clínicos en pacientes con DM2, el empleo de melatonina promete ser una medida útil para mejorar el perfil metabólico de los pacientes tratados con antipsicóticos atípicos, sin embargo al momento desconocemos la dosis óptima y el tiempo de seguimiento que debe establecerse para obtener un efecto benéfico.

## 10.- BIBLIOGRAFIA

1. Brown, S., *Excess mortality of schizophrenia: a meta-analysis*. Br Journal of Psychiatry, 1997. **171**: p. 502-508.
2. Davis, J.M., N. Chen, and I.D. Glick, *A meta-analysis of the efficacy of second-generation antipsychotics*. Arch Gen Psychiatry, 2003. **60**(5): p. 553-564.
3. Gaebel, W., et al., *Schizophrenia practice guidelines: international survey and comparison*. Br Journal of Psychiatry, 2005. **187**: p. 248-255.
4. López-Ibor, J.J. and M. Valdés-Miyar, *DSM-IV-TR. Manual diagnóstico y estadístico de los trastornos mentales. Texto revisado*. 2002, Barcelona: Elsevier Masson
5. Stone, M.H., *History of Schizophrenia and its antecedents*, in *Text Book of Schizophrenia*, J.A. Lieberman, Editor. 2006, American Psychiatric Publishing: EUA.
6. Eaton, W.W. and C.-Y. Chen, *Epidemiology*, in *Text Book of Schizophrenia*, J.A. Lieberman, Editor. 2006, American Psychiatric Publishing: EUA. p. 17-38.
7. Fernandez-Espejo, E., et al., *Role of cannabis and endocannabinoids in the genesis of schizophrenia*. Psychopharmacology, 2009. **206**(4): p. 531-549.
8. Klaas, S.E., K.J. Friston, and C.D. Frith, *Dysconnection in Schizophrenia: From Abnormal Synaptic Plasticity to Failures of Self-monitoring*. Schizoph Bull, 2009. **35**(3): p. 509-527.
9. Stroup, T.S., J.E. Kraus, and S.R. Marder, *Pharmacotherapies*, in *Text Book of Schizophrenia*, J.A. Lieberman, Editor. 2006, American Psychiatric Publishing: EUA.
10. Leucht, S., et al., *Relapse prevention in schizophrenia with new-generation antipsychotics: a systematic review and exploratory meta-analysis of randomized, controlled trials*. Am J Psychiatry, 2003. **160**(7): p. 1209-1222.
11. Lieberman, J.A., et al., *Effectiveness of Antipsychotic Drugs in Patients with Chronic Schizophrenia*. N Engl J Med, 2005. **353**(12): p. 1209-1223.
12. Pablo, A., et al., *Regulación del metabolismo. Diabetes Mellitus*, in *Best & Taylor: Bases Fisiológicas de la Práctica Médica*, D.M. A., C.D. P., and I.R. H., Editors. 2010, Editorial Médica Panamericana: Buenos Aires, Argentina. p. 740 - 780.
13. Roden, M. and E. Bernroiden, *Hepatic glucose metabolism in humans--its role in health and disease*. Best Pract Res Clin Endocrinol Metab, 2003. **17**(3): p. 365-383.

14. Stumvoll, M., B.J. Goldstein, and T.W.v. Haeften, *Type 2 diabetes: principles of pathogenesis and therapy*. Lancet, 2005. **365**(9467): p. 1333-1346.
15. Shephred, P.R., *Secrets of insulin and IGF-1 regulation of insulin secretion revealed*. Biochemical Journal, 2004. **1**(377): p. e1-e2.
16. Lin, Y. and Z. Sun, *Current views on type 2 diabetes*. Journal of Endocrinology, 2010. **204**: p. 1-11.
17. Boden, G., *Free fatty acids, insulin resistance, and type 2 diabetes mellitus*. Proc Assoc Am Physicians 1999. **111**: p. 241-248.
18. ADA, *Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. Report of the Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus*. Diabetes Care, 2003. **26**(Supp 1): p. S5-S20.
19. Lopez-Miranda, J., C. Williams, and D. Lairon, *Dietary, physiological, genetic and pathological influences on postprandial lipid metabolism*. Br J Nutr 2007. **98**: p. 458-473.
20. Hodson, L., et al., *The Contribution of Splanchnic Fat to VLDL Triglyceride Is Greater in Insulin-Resistant Than Insulin-Sensitive Men and Women*. Diabetes, 2007 **56**(10): p. 2433-2441.
21. Blasiole, D.A., R.A. Davis, and A.D. Attie, *The physiological and molecular regulation of lipoprotein assembly and secretion*. Mol Biosyst, 2007. **3**(9): p. 698-619.
22. Ghali, W.A. and N. Rodondi, *HDL Cholesterol and cardiovascular risk*. BMJ, 2009. **338**: p. 3065.
23. Grundy, S.M., et al., *Implications of Recent Clinical Trials for the National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III Guidelines*. Circulation, 2004. **110**: p. 227-239.
24. WHO. *World Health Organization. Obesity: Preventing and managing the global epidemic*. . 1998. Geneva.
25. Kershaw, E. and J.S. Flier, *Adipose tissue as an endocrine organ*. J Clin Endocrinol Metab, 2004. **89**(6): p. 2548-2556.
26. Kalra, S.P., *Central leptin insufficiency syndrome: An interactive etiology for obesity, metabolic and neural diseases and for designing new therapeutic interventions*. Peptides, 2008. **29**: p. 127-138.



27. Wilson, P.W., R.D. Abott, and W.P. Castelle, *High density lipoprotein cholesterol and mortality. The Framingham Heart Study*. Arteriosclerosis, 1988. **8**(6): p. 737-741.
28. *International Diabetes Federation. The IDF consensus worldwide definition of the metabolic syndrome*. <http://www.idf.org>. 2004.
29. Gaal, L.F.V., I.L. Mertens, and C.E.D. Block, *Mechanisms linking obesity with cardiovascular disease*. Nature, 2006. **444**: p. 875-888.
30. Bays, H.E., "Sick Fat," *Metabolic Disease, and Atherosclerosis*. Am J Med, 2009. **122**: p. S22-S27.
31. Harris, E.C. and B. Barraclough, *Excess mortality of mental disorder*. Br Journal of Psychiatry, 1998. **173**: p. 11-53.
32. Palmer, B.A., V.S. Pankratz, and J.M. Bostwick, *The lifetime risk of suicide in schizophrenia: a reexamination*. Arch Gen Psychiatry, 2005. **62**(3): p. 247-253.
33. Hemmekens, C.H., et al., *Schizophrenia and increased risks of cardiovascular disease*. Am Heart J, 2005. **150**(6): p. 1115-1121.
34. De-Hert, M., et al., *Metabolic syndrome in people with schizophrenia: a review*. World Psychiatry 2009. **8**: p. 15-22.
35. Allison, D.B., et al., *Antipsychotic-induced weight gain: a comprehensive research synthesis*. Am J Psychiatry, 1999. **156**(11): p. 1686-1696.
36. Perez-Iglesias, R., et al., *Weight gain induced by haloperidol, risperidone and olanzapine after 1 year: findings of a randomized clinical trial in a drug-naïve population*. Schizophr Res, 2008. **99**(1-3): p. 13-22.
37. Meyer, J.M., et al., *Change in metabolic syndrome parameters with antipsychotic treatment in the CATIE Schizophrenia Trial: prospective data from phase I*. Schizophr Res, 2008. **101**(1-3): p. 273-286.
38. Mitchell, A.J. and D. Malone, *Physical health and schizophrenia*. Curr Opin Psychiatry, 2006. **19**(4): p. 423-427.
39. Wirshing, D.A. and J.M. Meyer., *Obesity in patient with schizophrenia.*, in *Medical Illness and Schizophrenia*. 2003, American Psychiatric Publishing INC: EUA.
40. Duncan, E.J., et al., *Risk of lipid abnormality with haloperidol, olanzapine, quetiapine, and risperidone in a Veterans Affairs population*. Int Clin Psychopharmacol, 2009. **24**(4): p. 204-213.

41. Meyer, J.M., *Cardiovascular illness and hyperlipidemia*. , in *Medical Illness and schizophrenia*. 2003, American Psychiatric Publishing.: EUA.
42. Henderson, D.C., *Atypical antipsychotic-induced diabetes mellitus: how strong is the evidence?* *CNS Drugs*, 2002. **16**(2): p. 77-89.
43. Koller, E., et al., *Clozapine-associated diabetes*. *Am J Med*, 2001. **111**(9): p. 716-723.
44. Linder Mayer, J.P. and R. Patel, *Olanzapine - induced ketoacidosis with diabetes mellitus (letter)*. *Am J Psychiatry*, 1999. **156**: p. 1471.
45. Wirshing, D.A., et al., *Novel antipsychotics and new onset diabetes*. *Biol Psychiatry*, 1998. **44**(8): p. 778-783.
46. Haupt, D.W. and J.W. Newcomer, *Hyperglycemia and antipsychotic medications*. *J Clin Psychiatry*, 2001. **62**(Suppl 27): p. 15-26.
47. ADA, et al., *Consensus development conference on antipsychotic drugs and obesity and diabetes*. *Diabetes Care*, 2004. **27**(2): p. 506-611.
48. Weiden, P.J., *Obesity as a risk factor for antipsychotic noncompliance*. *Schizophr Res*, 2004. **66**: p. 51-57.
49. Valenstein, M., M.E. Copeland, and F.C. Blow, *Pharmacy data identify poorly adherent patients with schizophrenia at increased risk for admission*. . *Medical Care*, 2002. **40**: p. 630-639.
50. Weiden, P.J., C. Kozma, and Grogg, *Partial compliance and risk for rehospitalization among California Medicaid patients with schizophrenia*. *Psychiatr Serv*, 2004. **55**: p. 886-891.
51. Tecott, L.H., et al., *Eating disorder and epilepsy in mice lacking 5-HT<sub>2c</sub> serotonin receptors*. *Nature*, 1995. **374**(6522): p. 542-546.
52. Melkersson, K.I., A.L. Hulting, and K.E. Brismar, *Elevated levels of insulin, leptin, and blood lipids in olanzapine-treated patients with schizophrenia or related psychoses*. *J Clin Psychiatry*, 2000. **61**(10): p. 742-749.
53. Hosojima, H., et al., *Early effects of olanzapine on serum levels of ghrelin, adiponectin and leptin in patients with schizophrenia*. *Journal of Psychopharmacology*, 2006. **20**(1): p. 75-79.

54. Kim, S.F., *Antipsychotic drug-induced weight gain mediated by histamine H1 receptor-linked activation of hypothalamic AMP-kinase*. Proc Natl Acad Sci USA, 2007. **104**: p. 3456-3459.
55. Dwyer, D.S., Y. Lui, and R.J. Bradley, *Dopamine receptor antagonist modulate glucose uptake un rat pheochromocytoma cells*. Neurosci Lett, 1999. **274**: p. 151-154.
56. Melkersson, K.L., A.L. Hulting, and K.E. Brismar, *Elevated levels of insulin, leptin, and blood lipids in olanzapine-treated patients with schizophrenia or related psychoses*. J Clin Psychiatry, 2000. **61**(10): p. 742-749.
57. Baptista, T., et al., *Insulin resistance index and counter-regulatory factors during olanzapine or risperidone administration in subjects with schizophrenia*. . Schizophr Res, 2007. **89**(1-3): p. 350-352.
58. Jin, H., et al., *Impact of atypical antipsychotic therapy on leptin, ghrelin, and adiponectin*. Schizophr Res, 2007. **100**(1-3): p. 70-85.
59. Girgis, R.R., J.A. Javitch, and J.A. Lieberman, *Antipsychotic drug mechanisms: links between therapeutic effects, metabolic side effects and the insulin signaling pathway*. Mol Psychiatry 2008. **13**(13): p. 918-929.
60. Beaulieu, J.M., R.R. Gainetdinov, and M.G. Caron, *The Akt-GSK-3 signaling cascade in the actions of dopamine*. Trends Pharmacol Sci 2007. **28**: p. 166-172.
61. Kang, U.G., et al., *The effects of clozapine on the GSK-3-mediated signaling pathway*. FEBS Lett, 2004. **560**: p. 115-119.
62. Basta-Kaim, A., et al., *Antipsychotic drugs inhibit the human corticotropin-releasing-hormone gene promoter activity in neuro-2A cells-an involvement of protein kinases*. . Neuropsychopharmacology, 2006. **31**: p. 853-865.
63. Engl, J., et al., *Olanzapine impairs glycogen synthesis and insulin signaling in L6 skeletal muscle cells*. Mol Psychiatry, 2005. **10**: p. 1089-1096.
64. Claustrat, B., J. Brun, and G. Chazot, *The basic physiology and pathophysiology of melatonin*. Sleep Med Rev, 2005. **9**: p. 11-24.
65. Cardinali, D.P., *Clinical perspectives for the use of melatonin as a chronobiotic and cytoprotective agent*. Ann N Y Acad Sci, 2005. **1057**: p. 327-336.
66. Costa, E.J., *Permeability of pure lipid bilayers to melatonin*. J Pineal Res, 1995. **19**: p. 123-126.

67. Scott., E. and P.J. Grant, *O'Neel revisited: the adipocyte, seasonality and type 2 diabetes*. Diabetologia, 2006. **49**: p. 1462-1469.
68. Laposky, A.D., et al., *Sleep and circadian rhythms: Key components in the regulation of energy metabolism*. FEBS Lett, 2008. **582**: p. 142-151.
69. B.Tutuncu, N., et al., *Melatonin levels decrease in type 2 diabetic patients with cardiac autonomic neuropathy*. J Pineal Res, 2005. **39**(43-49).
70. Peschke, E., A. G.Bach, and E. Mühlbauer, *Parallel signaling pathways of melatonin in the pancreatic b-cell*. J Pineal Res, 2006. **40**: p. 184-191.
71. Peschke, E., *Melatonin, endocrine pancreas and diabetes*. . J Pineal Res, 2008. **44**: p. 26-40.
72. Ha, E., et al., *Melatonin stimulates glucose transport via insulin receptor substrate-1/phosphatidylinositol 3-kinase pathway in C2C12 murine skeletal muscle cells*. J Pineal Res, 2006. **41**: p. 67-72.
73. Shieh, J.-M., et al., *Melatonin ameliorates high fat diet-induced diabetes and stimulates glycogen synthesis via a PKC $\zeta$ -Akt-GSK3 $\beta$  pathway in hepatic cells*. J Pineal Res, 2009. **47**(4): p. 339-44.
74. Peschke, E., et al., *Melatonin and type 2 diabetes - a possible link?* . J Pineal Res, 2007. **42**: p. 350-358.
75. Robeva, R., et al., *Melatonin-insulin interactions in patients with metabolic syndrome*. J Pineal Res, 2008. **44**: p. 52-56.
76. Radziuk, J. and S. Pye, *Diurnal rhythm in endogenous glucose production is a major contributor to fasting hyperglycaemia in type 2 diabetes. Suprachiasmatic deficit or limit cycle behaviour?* Diabetologia, 2006. **49**: p. 1619-1628.
77. Hussein, M.R., et al., *Intake of melatonin is associated with amelioration of physiological changes, both metabolic and morphological pathologies associated with obesity: an animal model*. Int J Exp Pathol, 2006. **88**(1): p. 19-29.
78. Wolden-Hanson, T., et al., *Daily Melatonin Administration to Middle-Aged Male Rats Suppresses Body Weight, Intraabdominal Adiposity, and Plasma Leptin and Insulin Independent of Food Intake and Total Body Fat*. . Endocrinology, 1999. **141**(2): p. 487-497.

79. Shigeru, N., et al., *Long-term melatonin administration reduces hyperinsulinemia and improves the altered fatty-acid compositions in type 2 diabetic rats via the restoration of D-5 desaturase activity.* . J Pineal Res, 2002. **32**: p. 26-33.
80. Shigeru, N., et al., *Effect of pinealectomy on plasma levels of insulin and leptin and on hepatic lipids in type 2 diabetic rats.* J Pineal Res, 2006. **35**: p. 251-256.
81. Reyes-Toso, C.F., et al., *Vascular reactivity en diabetics rats: effect of melatonin.* . J Pineal Res, 2002. **38**: p. 81-86.
82. Kanter, M., et al., *Depression of glucose levels and partial restoration of pancreatic b-cell damage by melatonin in streptozotocin-induced diabetic rats.* Arch Toxicol, 2006. **80**: p. 362-369.
83. Kadhim, H.M., et al., *Effects of melatonin and zinc on lipid profile and renal function in type 2 diabetic patients poorly controlled with metformin.* J Pineal Res, 2006. **41**(189-193).
84. Lusardi, P., et al., *Effect of bedtime melatonin ingestion on blood pressure of normotensive subjects.* Blood Pressure Monit, 1997. **2**(2): p. 99-103.
85. Cavallo, A., et al., *Blood pressure response to melatonin in type 1 diabetes.* Pediatric Diabetes, 2004. **5**(1): p. 26-31.
86. Cavallo, A., et al., *Blood pressure-lowering effect of melatonin in type 1 diabetes.* . J Pineal Res, 2004. **36**(4): p. 262-266.
87. Raskind, M.A., et al., *Olanzapine-induced weight gain and increased visceral adiposity is blocked by melatonin replacement therapy in rats.* Neuropsychopharmacology, 2007. **32**(2): p. 284-288.
88. Riedel, M., I. Spellmann, and M. Strassnig, *Effects of risperidone and quetiapine on cognition in patients with schizophrenia and predominantly negative symptoms.* Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci 2007. **257**(6): p. 360-370.
89. Gray, J.A. and B.L. Roth, *Molecular targets for treating cognitive dysfunction in schizophrenia.* . Schizophrenia Bull, 2007. **33**(5): p. 1100-1119.
90. Ventura, J., *Training and quality assurance with the Structured Clinical Interview for DSM-IV (SCID-I/P).* Psychiatry Res, 1998. **79**: p. 163-173.
91. Kay, S.R., L.A. Opler, and J.P. Lindermayer, *Reliability and validity of the positive and negative syndrome scale for schizophrenics.* Psychiatry Res., 1988. **23**(1): p. 99-110.

92. Fresán, A., C. de\_la\_Fuente-Sandoval, and C. Loyzaga, *A forced five-dimensional factor analysis and concurrent validity of the positive and negative syndrome scale in Mexican schizophrenic patients* Schizophr Res, 2005. **72**: p. 123-129.
93. Addington, D., J. Addington, and E. Maticka-Tyndale, *Reliability and validity of a depression rating scale for schizophrenics.* . Schizophr Res, 1992. **6**: p. 201-208.
94. Oretga-Soto, H., P.S. Gracia, and B. Imaz, *Validez y reproductibilidad de una escala para evaluar la depresión en pacientes esquizofrénicos.* Salud Mental, 1994. **17**(3): p. 7-14.
95. Hiifner, H., et al., *Causes and Consequences of the Gender Difference in Age at Onset of Schizophrenia.* Schizophr Bull, 1998. **24**(1): p. 99-113.
96. McGlashan, T.H. and W.S. Fenton, *Classical subtypes for schizophrenia: literature review for DSM-IV.* Schizophr Bull, 1991. **17**(4): p. 609-632.
97. Addington, D., et al., *Reliability and validity of a depression rating scale for schizophrenics.* Schizophr Res, 1992. **5**: p. 51-59.
98. Emsley, S.A., et al., *Depressive and anxiety symptoms in patients with schizophrenia and schizophreniform disorder.* J Clin Psychiatry, 1999 **60**(11): p. 747-751.
99. Kim, E., et al., *Adherence and outcomes associated with copayment burden in schizophrenia: a cross-sectional survey.* Journal Med Econ, Marzo 2010. **En prensa.**
100. Rabinowitz, J. and O. Davidov, *The Association of Dropout and Outcome in Trials of Antipsychotic Medication and Its Implications for Dealing With Missing Data.* Schizophr Bull, 2008. **34**(2): p. 286-291.
101. Wahlbeck, K., et al., *Dropout rates in randomised antipsychotic drug trials.* . Psychopharmacology, 2001. **155**: p. 230-233.
102. Liu, K., et al., *Mesenteric fat thickness as an independent determinant of fatty liver.* Int J Obes, 2006. **30** p. 787-793.
103. Mamtani, M.R. and H.R. Kulkarni, *Predictive performance of anthropometric indexes of central obesity for the risk of type 2 diabetes.* Arch Med Res, 2005. **36**(5): p. 581-589.
104. Ledoux, M., et al., *Correlation between cardiovascular disease risk factors and simple anthropometric measures.* Canadian Heart Health Surveys Research Group. CMAJ, 1997. **157**(Suppl 1): p. S46-53.

105. Folsom, A.R., et al., *Body fat distribution and 5-year risk of death in older women.* . JAMA, 1993. **269**: p. 483-487.
106. Welborn, T.A., S.S. Dhaliwal, and S.A. Bennett, *Waist-hip ratio is the dominant risk factor predicting cardiovascular death in Australia.* MJA, 2003. **179**: p. 580-585.
107. Graham, K.A., et al., *Effect of olanzapine on body composition and energy expenditure in adults with first-episode psychosis.* Am J Psychiatry, 2005. **162**(1): p. 118-23.
108. Komossa, K., et al., *Olanzapine versus other atypical antipsychotics for schizophrenia.* Cochrane Database Syst Rev, 2010. **17**(3): p. CD006654.
109. Velligan, D.I., et al., *The expert consensus guideline series: adherence problems in patients with serious and persistent mental illness.* J Clin Psychiatry, 2009. **70**(Suppl 4): p. 1-46.

## 11.- ANEXOS

### A. Hoja de datos sociodemográficos y tamizaje

Fecha \_\_\_\_\_ Folio: \_\_\_\_\_

Nombre \_\_\_\_\_

Edad al momento del estudio: \_\_\_\_\_ Sexo: M(1) F(2)

Estado Civil: (1) Casado / Unión Libre  
 (2) Soltero  
 (3) Viudo  
 (4) Divorciado / Separado

Escolaridad (en años): \_\_\_\_\_ Nivel Socioeconómico: Alto (1) Medio (2) Bajo (3)

Ocupación: (1) Desempleado  
 (2) Hogar  
 (3) Estudiante  
 (4) Empleado  
 (5) Profesionista  
 (6) Subempleo

**Diagnóstico:**  
 Esquizofrenia Paranoide ( )  
 Esquizofrenia Desorganizada ( )  
 Esquizofrenia Indiferenciada ( )  
 Esquizofrenia Residual ( )  
 Esquizofrenia Catatónica ( )  
 Trastorno Esquizofreniforme ( )

Edad de inicio del padecimiento: ( ) Tiempo de evolución: ( ) semanas

Edad en la 1ª hospitalización: ( ) Nº total de hospitalizaciones: ( )

**Duración de la psicosis no tratada (DPNT)\*/ Tiempo transcurrido desde inicio a recibir primer tratamiento (TIAPT)**  
 ( ) semanas

\* Presencia de alucinaciones, delirios, aislamiento social, suspicacia, trastornos del pensamiento que sean calificados con 4 o más puntos de acuerdo a los reactivos P1, P2, P3, P5, P6, G9 de la escala PANSS (evaluación retrospectiva tomando como fuentes de información al paciente y sus familiares).

Antecedentes de Abuso de Sustancias Si [ 1 ] No [ 2 ]

CODIGO	EDAD DE INICIO	PATRON			CONSUMO ACTUAL	
		Uso	Abuso	Dependencia	Si	No
Alcohol		Uso	Abuso	Dependencia	Si	No
Mariguana		Uso	Abuso	Dependencia	Si	No
Cocaína		Uso	Abuso	Dependencia	Si	No
Opiodes		Uso	Abuso	Dependencia	Si	No
Inhalantes		Uso	Abuso	Dependencia	Si	No
Nicotina		Uso	Abuso	Dependencia	Si	No
Otros ( )		Uso	Abuso	Dependencia	Si	No

**Comorbilidad de Eje I:** ( ) ( ) ( )

0 Sin comorbilidad	5 Ansiedad generalizada	10 Trastornos somatomorfos
1 Episodio depresivo	6 Ataques de pánico	11 Trastornos de alimentación
2 Distimia	7 TOC	12 Trastornos del sueño
3 Fobia social	8 Trastornos adaptativos	
4 Fobia específica	9 Trastornos disociativos	



Antecedente de: DM Si ( ) No ( ) Dislipidemia Si ( ) No ( ) Hipotiroidismo Si ( ) No ( )

Tratamiento Previo con Antipsicóticos Si ( ) No ( ) Último Antipsicótico empleado: ( ) ( )

Dosis (equivalentes clorpromazina): ( ) ( )

Respuesta: Si ( ) No ( ) Parcial ( )

Tiempo de aplicación (semanas): ( ) ( )

**Antipsicóticos**

- 0 - Sin tratamiento
- 1 - Haloperidol
- 2 - Trifluoperazina
- 3 - Penfluridol
- 4 - Zuclopentrol
- 5 - Flupentrol
- 6 - Perfenazina
- 7 - Pipotiazina
- 8 - Clorpromazina
- 9 - Levomepromazina
- 10 - Sulpiride
- 11 - Flufenazina
- 12 - Tioridazina
- 13 - Amisulprida
- 14 - Risperidona
- 15 - Olanzapina
- 16 - Quetiapina
- 17 - Ziprasidona
- 18 - Aripiprazol
- 19 - Sertindol
- 20 - Clozapina
- 21 - Paliperidona
- 22 - Decanoato Haloperidol
- 23 - Risperidona A. Prolongada
- 24 - Decanoato Flufenazina
- 25 - Decanoato Zuclopentrol
- 26 - Palmitato de Pipotiazina
- 27 - Decanoato de Flupentrol

**LABORATORIO Y ANTROPOMETRÍA**

Altura ( ) cms

Ev aluación	Perímetro Cintura (cms)	Perímetro Cadera(cms)	IMC	HDL	LDL	Trigli.	Colesterol	Glucosa Ayuno	I A.
Basal									
Semana 3									
Semana 8									

**TRATAMIENTO**

Antipsicótico	Equivalente Clorpromazina	Antidepresivo	Dosis	BDZ	Dosis

- | <u>Antipsicótico</u> | <u>Antidepresivo</u> | <u>BDZ</u>      |
|----------------------|----------------------|-----------------|
| 1 Olanzapina         | 1 ERS                | 1 Clonazepam    |
| 2 Risperidona        | 2 Tricíclico         | 2 Alprazolam    |
| 3 Quetiapina         | 3 Dual               | 3 Lorazepam     |
| 4 Clozapina          | 4 Inhibidor MAO      | 4 Diazepam      |
|                      |                      | 5 Triazolam     |
|                      |                      | 6 Bromazepam    |
|                      |                      | 7 Flunitrazepam |

**ADHERENCIA AL TRATAMIENTO CON MELATONINA**

	Basal	Sem 3	Sem 8		Basal	Sem 3	Sem 8
Cápsulas asignadas				¿El paciente ha cumplido con el tratamiento?	S N	S N	S N
Cápsulas regresadas				¿Ha suspendido 2 o más días consecutivos?	S N	S N	S N

**B.Consentimiento informado**

Número de identificación

Iniciales del paciente

Fecha

\_\_\_\_\_  
DD/MM/AAAA

## **CONSENTIMIENTO INFORMADO (PACIENTES) PARA PARTICIPAR EN EL PROYECTO:**

### **“Efectos metabólicos de la Melatonina en pacientes con uso de antipsicóticos atípicos”**

Esta es una invitación para que usted participe de manera voluntaria en el estudio arriba indicado. Por favor lea la siguiente información cuidadosamente antes de decidir si quiere o no participar.

Los medicamentos antipsicóticos son eficaces para el tratamiento de varios trastornos mentales, desafortunadamente en algunas personas, estos medicamentos se han asociado a efectos secundarios de tipo metabólico como aumento de peso y elevación de niveles de lípidos en la sangre.

Existe evidencia obtenida por estudios de investigación experimental que hacen probable que la melatonina ayude en el control de las alteraciones metabólicas ocasionadas por el uso de antipsicóticos atípicos.

El propósito de este estudio es investigar si existe beneficio de tomar melatonina en conjunto con el tratamiento antipsicótico que su médico tratante indique sobre algunas medidas metabólicas que estaremos estudiando como la glucosa, niveles de colesterol, HDL, LDL, triglicéridos, insulina, peso, índice de masa corporal, perímetro abdominal, y perímetro de cintura. Esto debido a que algunos pacientes que toman antipsicóticos atípicos llegan a presentar cambios en estas variables, y existe evidencia de que la melatonina pudiera bloquear o disminuir algunos de estos efectos secundarios.

Si Usted participa en el estudio, se le asignará en alguno de dos grupos; Un grupo que recibirá el tratamiento habitual y una cápsula de placebo (una sustancia que no tiene efectos en el organismo), y otro grupo que recibirá el tratamiento habitual y una cápsula con melatonina 5mg. Ni el médico tratante ni Usted sabrán que contiene la cápsula administrada durante el estudio, y Usted tendrá la misma probabilidad de ser asignado a cualquiera de los 2 grupos de estudio. En caso de presentar algún efecto secundario o adverso o que por algún otro motivo fuese necesario conocer el contenido de la cápsula, se cuenta con un código que podría revelarlo en cualquier momento del estudio.

El uso de melatonina puede producir somnolencia. La melatonina no se ha asociado a efectos adversos serios, y en caso de presentarse algún efecto adverso se suspenderá su administración y continuará con el tratamiento estándar.

En caso que durante el estudio se presente una alteración metabólica, se solicitará como es habitual una valoración por parte del servicio de Medicina Interna, y de acuerdo al diagnóstico y la recomendación en cuanto al manejo se evaluará si Usted continúa en el estudio.

Al inicio del estudio, se realizará una evaluación clínica de aproximadamente 1 hora sobre algunas características de su padecimiento. Esta evaluación no es diferente de aquella que a usted se le realizaría en una consulta de rutina.

Número de identificación

Iniciales del paciente

Fecha

---

DD/MM/AAAA

Si usted participa en el estudio, se le tomará una muestra de sangre (3 mililitros), para realizar la medición de las variables descritas en el día 0, 21 y 56 del estudio. , así como medición de peso, IMC, perímetro de cintura y abdominal. Se tendrán 2 fases del tratamiento. La primera fase es durante su hospitalización, la cuál es habitualmente de alrededor de 21 días. En la segunda fase el seguimiento será por consulta externa del día 21 al día 56. Al extraer la sangre existe el riesgo de hematomas y sangrado.

Los costos de estudios de laboratorio, hospitalización, medicamentos y todo aquello necesario para su tratamiento serán cubiertos por Usted de acuerdo a lo estipulado por la Institución. Únicamente los estudios de laboratorio necesarios para el proyecto serán gratuitos para usted. Estos estudios son los siguientes: glucosa en ayuno, glucosa postprandial, niveles de colesterol, HDL, LDL, triglicéridos, e insulina. Con su participación usted contribuirá a conocer si la melatonina es útil en disminuir o bloquear los efectos metabólicos secundarios de los antipsicóticos atípicos.

Su participación es **voluntaria**. Además, si decide participar, es libre de abandonar el estudio en cualquier momento sin incurrir en ningún tipo de penalidad. No habrá ningún cambio de atención médica si no participa o deja de participar en algún momento.

Puede usted preguntar a su médico todo lo que considere necesario antes de acordar su participación en este estudio, así como en cualquier momento durante el curso del mismo. Su médico le informará detalladamente todo lo concerniente a su salud, sus derechos, así como los riesgos y beneficios relacionados con su participación. En caso necesario, y para aclarar cualquier duda, podrá ponerse en contacto con:

Dra Dení Álvarez Icaza Tel Ext  
Dr Francisco Romo Tel Ext  
Dr Ricardo Saracco Tel. Ext  
Dra Cristina Loyzaga Tel Ext

Su identificación será conservada como **información confidencial**. Sus datos serán identificados únicamente con un código numérico. Los resultados de este estudio serán publicados sin descubrir su identidad. Su expediente médico, sin embargo, estará disponible para revisión por los Dres participantes en el estudio ( Dra Dení Álvarez Icaza, Dr Francisco Romo, Dr Ricardo Saracco, Dra Cristina Loyzaga )

CONSENTIMIENTO INFORMADO PARA PARTICIPAR EN EL ESTUDIO:  
“Efectos metabólicos de la Melatonina en pacientes con uso de antipsicóticos atípicos”

Yo

---

El (la) abajo firmante, estoy de acuerdo en participar voluntariamente en este estudio de investigación. Confirmando de esta manera que he leído y entendido toda la información relacionada con este estudio y que el médico ha contestado apropiadamente todas mis preguntas.

**Cumplo los requisitos y Sí / No deseo participar en el estudio.**

---

NOMBRE DEL PACIENTE	FIRMA	FECHA Y LUGAR
---------------------	-------	---------------

---

NOMBRE DEL MÉDICO	FIRMA	FECHA Y LUGAR
-------------------	-------	---------------

---

TESTIGO DE LA PRESENTACIÓN ORAL	FIRMA	FECHA Y LUGAR
------------------------------------	-------	---------------

---

TESTIGO	FIRMA	FECHA Y LUGAR
---------	-------	---------------

### C. Tablas.

**Tabla 1.- Características Sociodemográficas de los pacientes incluidos en el estudio.**

	<b>Total</b>		<b>Hombres</b>		<b>Mujeres</b>		<i>P</i>
	n = 26	100 %	n = 18	69.2 %	n = 8	30.8%	
	ME / n	de / %	ME / n	de / %	ME / n	de / %	
Edad (años)	28.8	7.53	27.44	7.03	31.88	7.06	0.17
Estado Civil							
Con pareja	2	7.7	1	5.6	1	12.5	0.540
Sin pareja	24	92.3	17	94.4	7	87.5	
Escolaridad (años)	11.27	3.75	11	3.03	11.88	5.22	0.59
Ocupación							
Empleado	2	7.7	1	5.5	1	12.5	0.104
Hogar	2	7.7	0	0	2	25	
Estudiante	4	15.4	2	11.1	2	25	
Desempleado	18	69.2	15	83.3	3	37.5	
Nivel Socioeconómico							
Medio	17	65.4	9	50	8	100	0.013
Bajo	9	34.6	9	50			

ME = Media; de= Desviación Estándar

**Tabla 2.- Motivos referidos para abandono del estudio por los pacientes que no finalizaron el seguimiento.**

<b>Motivo de Abandono</b>	<b>Total = 11</b>	
	n	%
Suspendió tratamiento farmacológico por motivos económicos	5	45.5
Reside fuera del DF; refiere dificultades para el traslado	4	36.4
Cambio a antipsicótico típico (por motivos económicos)	1	9
Suspendió tratamiento farmacológico por no percibir mejoría	1	9
	11	100

**Tabla 3.- Características Clínicas y Antropométricas de los pacientes incluidos en el estudio.**

	<b>Total</b>		<b>Hombres</b>		<b>Mujeres</b>		<i>P</i>
	<u>n = 26</u>	<u>100 %</u>	<u>n = 18</u>	<u>69.2 %</u>	<u>n = 8</u>	<u>30.8%</u>	
	ME / (n)	de / (%)	ME / (n)	de / (%)	ME / (n)	de / (%)	
<b>Diagnóstico</b>							
E. Paranoide	(16)	(61.5)	(10)	(55.5)	(6)	(75)	0.196
E. Desorganizada	(1)	(3.8)	(0)	(0)	(1)	(12.5)	
E. Indiferenciada	(5)	(19.2)	(5)	(27.7)	(0)	(0)	
T. Esquizofreniforme	(2)	(7.7)	(2)	(11.1)	(0)	(0)	
T. Psicótico Breve	(2)	(7.7)	(1)	(5.5)	(1)	(12.5)	
Edad de inicio (años)	24.27	5.88	22.83	4.99	27.5	6.76	0.06
Evolución (semanas)	228.65	292	224	295.4	238.3	305.3	0.90
DPNT(semanas)	125	190.3	114.1	201.9	152.12	171	0.64
<b>Comorbilidad</b>							
Sin comorbilidad	(21)	(80.7)	(16)	(89)	(5)	(62.5)	0.173
TDM	(3)	(11.5)	(1)	(5.5)	(2)	(25)	
TAG	(1)	(3.8)	(1)	(5.5)	(0)	(0)	
T. Disociativo	(1)	(3.8)	(0)	(0)	(1)	(12.5)	
<b>Antipsicótico</b>							
Olanzapina	(8)	(30.8)	(7)	(38.8)	(1)	(12.5)	0.5
Risperidona	(12)	(46.2)	(7)	(38.8)	(5)	(62.5)	
Quetiapina	(4)	(15.4)	(3)	(16.6)	(1)	(12.5)	
Clozapina	(2)	(7.7)	(1)	(5.5)	(1)	(12.5)	
Dosis Antipsicótico (100 mg/clorpromazina)	148.38	59.86	159.72	65.38	122.88	36.85	0.15
PANSS	87.73	23.66	24.61	5.8	22.39	7.91	0.57
Calgary	2.85	3.05	2.06	2.12	4.63	4.13	0.045
Peso (Kg)	70.08	13.02	71.76	12.33	66.30	14.57	0.33
IMC	25.30	4.91	24.77	4.02	26.48	6.68	0.423
Perímetro Abdominal	93.98	13.77	91.63	11.47	99.25	17.65	0.199
<b>Estudios de Laboratorio</b>							
HDL (mg/dl)	43.33	11.33	43.59	11.93	42.88	10.68	0.88
LDL (mg/dl)	103.41	31.22	100.29	31	110	32.1	0.47
Triglicéridos (mg/dl)	159.58	82.5	160.89	73.98	156.63	104.90	0.90
Colesterol Total (mg/dl)	177.23	41.95	174.11	39.17	184.25	49.77	0.58
Glucosa en ayunas(mg/dl)	88.77	8.47	87.06	7.22	92.63	10.26	0.124

ME : Media; de : Desviación Estándar; DPTN: Duración de la psicosis no tratada.

**Tabla 4. - Características de los Pacientes que finalizaron y que no finalizaron el seguimiento a ocho semanas.**

	Total		Finalizaron		No finalizaron		p
	n = 26	100 %	n = 15	57.6%	n = 11	42.4%	
	ME / ( n )	de / ( % )	ME / ( n )	de / ( % )	ME / ( n )	de / ( % )	
Grupo							
Melatonina	(13)	(50)	(7)	(46.6)	(6)	(54.6)	0.6
Placebo	(13)	(50)	(8)	(53.3)	(5)	(45.4)	
Edad (años)	28.8	7.53	29.40	8.14	28	6.92	0.64
Genero (H/M) %Mujeres	18/8	30.8	11/4	26.6	7/4	36.3	0.74
Estado Civil							
Con pareja	(2)	(7.7)	(1)	(6.6)	(1)	(9)	0.81
Sin pareja	(24)	(92.3)	(14)	(93.4)	(10)	(99)	
Nivel Socioeconómico							
Medio	(17)	(65.4)	(11)	(73.3)	(6)	(54.5)	0.32
Bajo	(9)	(34.6)	(4)	(26.6)	(5)	(45.4)	
Diagnóstico							
E. Paranoide	(16)	(61.5)	(10)	(66.6)	(6)	(54.5)	0.45
E. Desorganizada	(1)	(3.8)	(0)	(0)	(1)	(9)	
E. Indiferenciada	(5)	(19.2)	(2)	(13.3)	(3)	(27.2)	
T. Esquizofreniforme	(2)	(7.7)	(2)	(13.3)	(0)	(0)	
T. Psicótico Breve	(2)	(7.7)	(1)	(6.6)	(1)	(9)	
Edad de inicio (años)	24.27	5.88	24.2	6.29	24.36	5.57	0.94
Evolución (semanas)	228.65	292	262.87	335.24	182	228.71	0.49
DPNT(semanas)	125	190.3	105.53	151.42	153.45	238.83	0.53
Comorbilidad							
Sin comorbilidad	(21)	(80.7)	(12)	(80)	(9)	(81.8)	0.9
Con comorbilidad	(5)	(19.3)	(3)	(20)	(2)	(18.1)	
Antipsicótico							
Olanzapina	(8)	(30.8)	(3)	(20)	(5)	(45.5)	0.2
Risperidona	(12)	(46.2)	(7)	(46.7)	(5)	(45.5)	
Quetiapina	(4)	(15.4)	(4)	(26.7)	(0)	(0)	
Clozapina	(2)	(7.7)	(1)	(6.7)	(1)	(9)	
Dosis Antipsicótico (100 mg/clorpromacina)	148.38	59.86	145.53	54.27	152.27	69.33	0.78
PANSS Basal	87.73	23.66	83.47	20.08	93.55	27.75	0.92
PANSS Última valoración	69.62	24.48	61.80	18.86	80.27	27.99	0.055 *
Peso (Kg) Basal	70.08	13.02	67.88	12.75	73.09	13.37	0.32
Peso(Kg)Últimavaloración	71.90	11.80	70.73	11.60	73.49	12.65	0.56
IMC	25.30	4.91	24.18	4.75	26.82	4.94	0.18
IMC Última valoración	25.97	4.45	25.20	4.27	27.01	4.67	0.31
Estudios de Laboratorio Última valoración							
HDL (mg/dl)	42.64	9.69	43.47	9.91	41.40	9.74	0.61
LDL (mg/dl)	106.82	25.49	106.41	29.77	107.44	18.79	0.92
Triglicéridos (mg/dl)	181.54	112.8	177.60	115.94	186.91	113.74	0.84
Colesterol Total (mg/dl)	188.5	46.82	185.40	46.0	192.73	49.82	0.70
Glucosa en ayunas(mg/dl)	89.35	6.0	90.33	6.83	88.0	4.89	0.35

ME: Media ; de: Desviación estándar; DPTN: Duración de la psicosis no tratada.

**Tabla 5.- Características sociodemográficas y clínicas de los pacientes tratados con antipsicóticos atípicos y melatonina o antipsicóticos atípicos y placebo, que finalizaron al seguimiento a ocho semanas.**

	Total		AA + MELATONINA		AA + PLACEBO		P
	n = 15	100 %	n = 7	46.6%	n = 8	53.3%	
	ME / ( n )	de / ( % )	ME / ( n )	de / ( % )	ME / ( n )	de / ( % )	
Edad (años)	29.40	8.14	31.14	8.15	27.88	8.35	0.45
Genero (H/M) %Mujeres	10/5	33.3	4/3	42.9	6/2	25	0.46
Estado Civil							
Con pareja	(1)	(6.7)	(1)	(14.3)	(0)	(0)	0.26
Sin pareja	(14)	(93.3)	(6)	(85.7)	(8)	(100)	
Nivel Socioeconómico							
Medio	(11)	(73.3)	(4)	(57.1)	(7)	(87.5)	0.18
Bajo	(4)	(26.7)	(3)	(42.9)	(1)	(12.5)	
Edad de inicio (años)	24.2	6.29	25.14	7.9	23.38	4.77	0.60
Evolución (semanas)	262.87	335.24	292.0	373.5	237.7	321.5	0.76
DPNT(semanas)	105.53	151.42	88.5	116.7	120.7	183.1	0.69
Antipsicótico							
Olanzapina	(3)	(20)	(2)	(28.6)	(1)	(12.5)	0.46
Risperidona	(7)	(46.7)	(2)	(28.6)	(5)	(62.5)	
Quetiapina	(4)	(26.7)	(2)	(28.6)	(2)	(25.0)	
Clozapina	(1)	(6.7)	(1)	(14.2)	(0)	(0)	
Dosis Basal de Antipsicótico (100 mg/clorpromacina)	145.53	54.27	155.14	51.38	140.63	56.59	0.72

AA: Antipsicóticos Atípicos, ME: Media, de: Desviación Estandar; DPNT: Duración de la psicosis no tratada.

**Tablas 6.1 y 6.2.- Resultados del modelo lineal para las escalas PANSS y Calgary.**

Grupo	PANSS Total			F= 23.4 p < 0.01*	Grupo	CALGARY			F= 1.72 p = 0.21
	Basal	Semana 3	Semana 8			Basal	Semana 3	Semana 8	
Melatonina	82.0 / ±18.49	68.57 / ±19.5	63.14 / ±20.0	p = 0.563	Melatonina	1.71 / ±1.7	1.57 / ±1.2	1.71 / ±2.3	p = 0.21
Placebo	84.75 / ±22.57	63.5 / ±18.87	60.63 / ±19.1		Placebo	3.0 / ±3.0	1.13 / ±1.2	1.13 / ±1.2	
F= 0.351 p = 0.563					F= 1.72 p = 0.21				



**6.3 y 6.4.- Resultados del modelo lineal para el peso y el índice de masa corporal (IMC).**

Grupo	PESO (Kg) ME / DE			F= 16.5 p<0.01*
	Basal	Semana 3	Semana 8	
Melatonina	70.8 / ±16.5	72.0/ ±15.56	73.52/ ±14.5	
Placebo	65.2/ ±8.52	66.48/ ±9.3	68.28 / ±8.59	
F= 0.077 p = 0.785				

Grupo	IMC ME / DE			F= 20.4 p <0.01*
	Basal	Semana 3	Semana 8	
Melatonina	25.1 / ±5.5	25.5/ ±5.08	26.0/ ±4.72	
Placebo	23.3/ ±4.13	23.7/ ±4.22	24.4/ ±3.98	
F= 0.029 p = 0.86				

**Tablas 6.5 y 6.6. - Resultados del modelo lineal para la masa grasa y el porcentaje de grasa corporal.**

Grupo	MASA GRASA (Kg) ME / DE			F= 1.393 p <0.259
	Basal	Semana 3	Semana 8	
Melatonina	18.0 / ±11.1	17.42/ ±9.68	18.5/ ±8.92	
Placebo	12.95/ ±8.29	13.31/ ±7.81	13.82/ ±7.03	
F= 0.094 p = 0.764				

Grupo	% DE GRASA CORPORAL ME / DE			F= 0.672 p <0.427
	Basal	Semana 3	Semana 8	
Melatonina	23.9 / ±11.89	23.14/ ±10.41	24.34/ ±9.28	
Placebo	19.1/ ±10.52	19.37/ ±9.79	19.83/ ±8.62	
F= 0.030 p = 0.846				

**Tablas 6.7 y 6.8.- Resultados del modelo lineal para la circunferencia abdominal y el índice cintura/cadera.**

Grupo	CIRCUNFERENCIA ABDOMINAL (cm) ME / DE			F= 3.035 p <0.105
	Basal	Semana 3	Semana 8	
Melatonina	95.5 / ±14.4	96.5/ ±13.3	97.4/ ±11.1	
Placebo	89.75/ ±14.0	90.5/ ±13.7	91.7/ ±12.1	
F= 0.005 p = 0.946				

Grupo	ÍNDICE CINTURA/CADERA ME / DE			F= 6.080 p <0.028*
	Basal	Semana 3	Semana 8	
Melatonina	0.965 / ±0.08	0.974/ ±0.075	1.41/ ±0.905	
Placebo	0.93/ ±0.068	0.923/ ±0.066	1.87/ ±1.22	
F= 0.762 p = 0.399				

**Tabla 6.9 y 6. 10- Resultados del modelo lineal para los niveles séricos de lipoproteína de alta densidad (HDL, High Density Lipoprotein) y lipoproteína de baja densidad (LDL, Low Density Lipoprotein).**

Grupo	HDL (mg/ml) ME / DE			F= 2.257 p = 0.157
	Basal	Semana 3	Semana 8	
Melatonina	41.86/ ±13.29	40.14/ ±12.2	40.86/ ±9.1	
Placebo	48.75/ ±13.17	47.88/ ±13.4	45.75 / ±10.5	
F= 0.564 p = 0.466				

Grupo	LDL (mg/ml) ME / DE			F= 0.490 p = 0.496
	Basal	Semana 3	Semana 8	
Melatonina	107.5 / ±42.2	121.6/ ±38.8	119.1/ ±37.2	
Placebo	97.5/ ±34.8	102.9/ ±27.1	95.2/ ±16.7	
F= 1.083 p = 0.317				

**Tabla 6.1 1 y 6.12. - Resultados del modelo lineal para los niveles séricos de colesterol total y triglicéridos.**

COLESTEROL (mg/ml)				
ME / DE				
Grupo	Basal	Semana 3	Semana 8	
Melatonina	184.4/ ±48.6	183.0/ ±48.0	207.8/ ±52.9	F= 1.212
Placebo	170.6/ ±52.2	176.1/ ±41.1	165.7 / ±29.8	p = 0.291
F= 2.821 p = 0.117				

TRIGLICÉRIDOS (mg/ml)				
ME / DE				
Grupo	Basal	Semana 3	Semana 8	
Melatonina	175.29/ ±86.7	189.8/ ±91.9	239.2/ ±130.7	F= 4.203
Placebo	128.38/ ±92.3	126.63/ ±74.1	123.6/ ±71.4	p = 0.06
F= 5.65 p = 0.033*				

**Tabla 6.1 3 y 6.14- Resultados del modelo lineal para la glucosa sérica en ayunas y el índice aterogénico.**

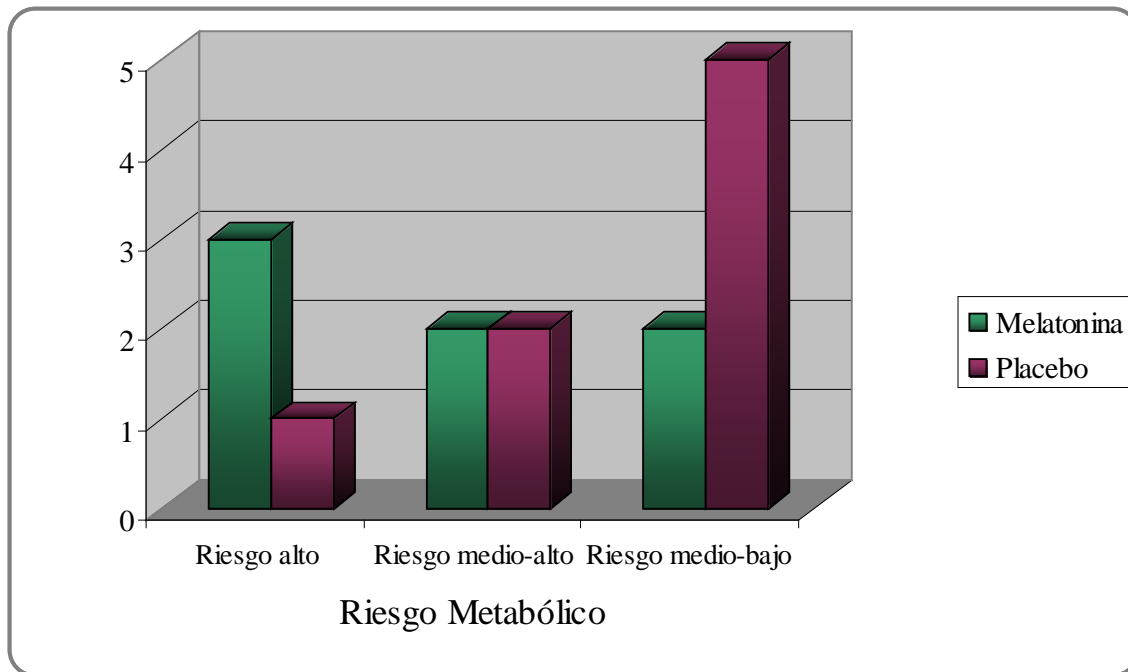
GLUCOSA (mg/ml)				
ME / DE				
Grupo	Basal	Semana 3	Semana 8	
Melatonina	87.7/ ±12.0	90.7/ ±9.5	90.7/ ±6.57	F= 0.035
Placebo	91.8/ ±8.72	89.5/ ±5.7	90.0 / ±7.48	p = 0.854
F= 0.658 p = 0.432				

ÍNDICE ATEROGÉNICO (LDL/HDL)				
ME / DE				
Grupo	Basal	Semana 3	Semana 8	
Melatonina	2.66/ ±1.1	3.1/ ±1.08	3.02/ ±1.2	F= 1.99
Placebo	2.05/ ±0.73	2.23/ ±0.62	2.14/ ±0.41	p = 0.182
F= 0.745 p = 0.404				

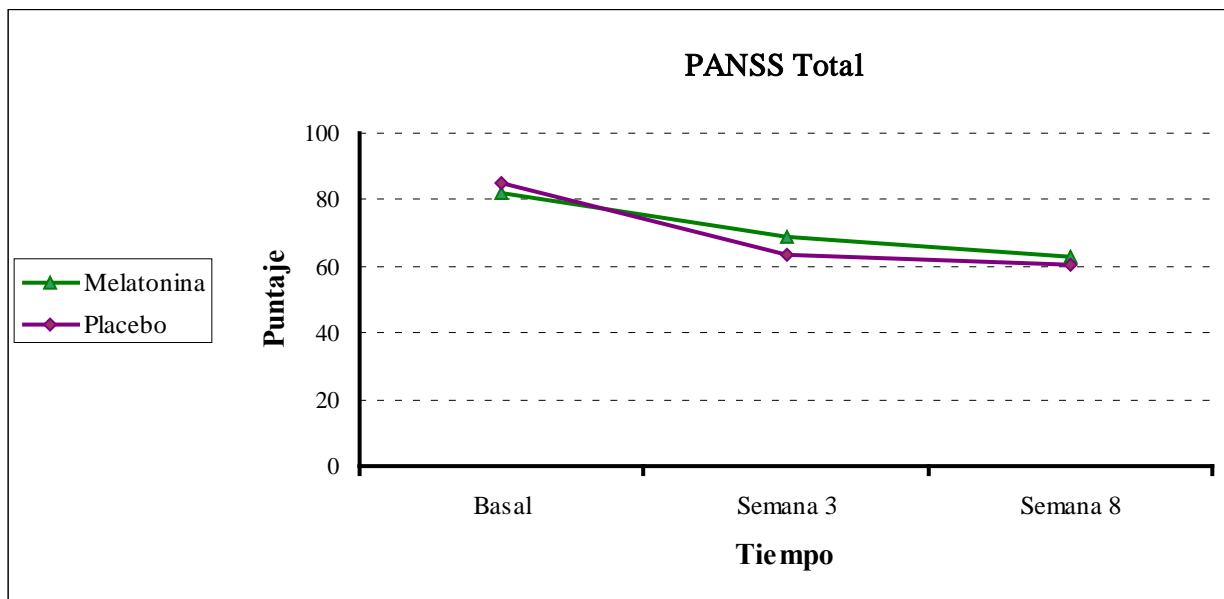
**Tabla 6.15.- Resultados del modelo lineal para la dosis de antipsicótico en equivalentes a 100 mg de clorpromazina.**

DOSIS DE ANTIPSICÓTICO (Equivalentes a 100 mg de clorpromazina)				
ME / DE				
Grupo	Basal	Semana 3	Semana 8	
Melatonina	151.1/ ±55.3	201.7/ ±123.8	228/ ±98.3	F= 5.87
Placebo	140.6/ ±56.5	284/ ± 313	381.2 / ±374	p = 0.031
F= 1.54 p = 0.236				

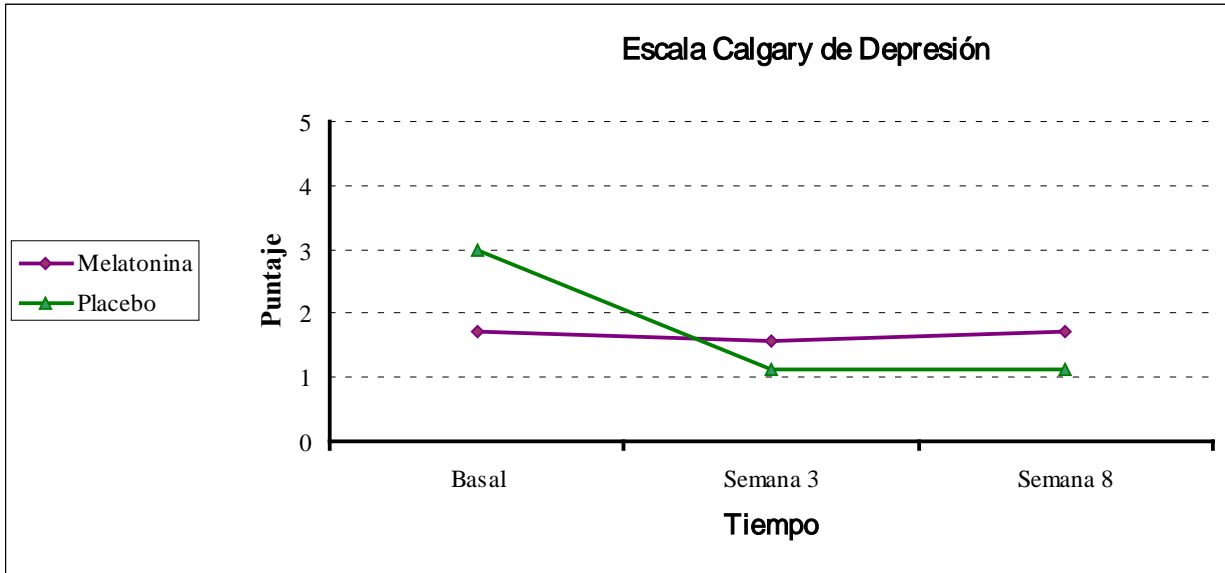
**D.- Gráficas.**



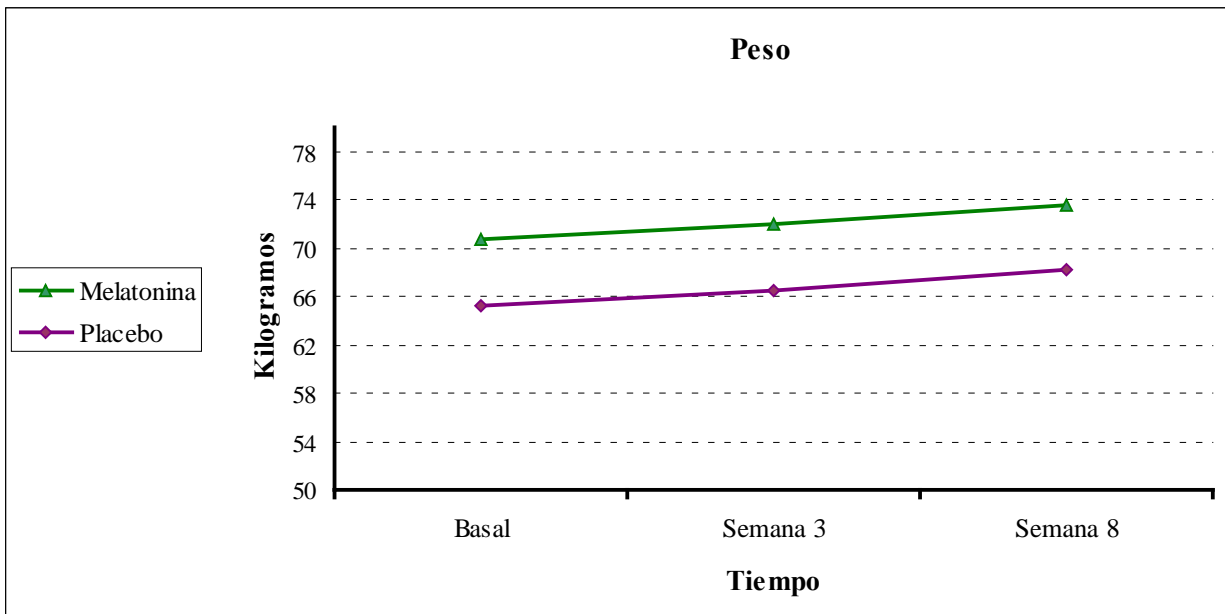
**Gráfica 2.-** Gráfica de barras que muestra el riesgo metabólico asociado al antipsicótico atípico recibido por el grupo de pacientes tratados con 5 mg de melatonina y en el grupo placebo.



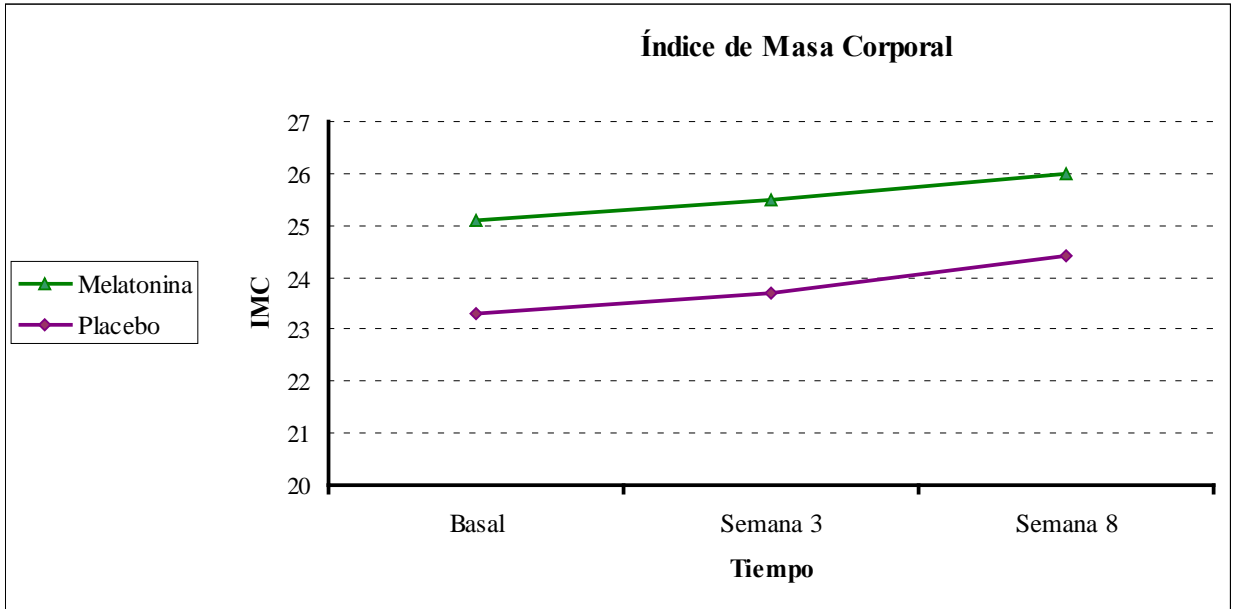
**Gráfica 2.1-** Gráfica lineal que muestra los valores promedio del PANSS en las tres mediciones realizadas en el grupo melatonina y en el grupo placebo.



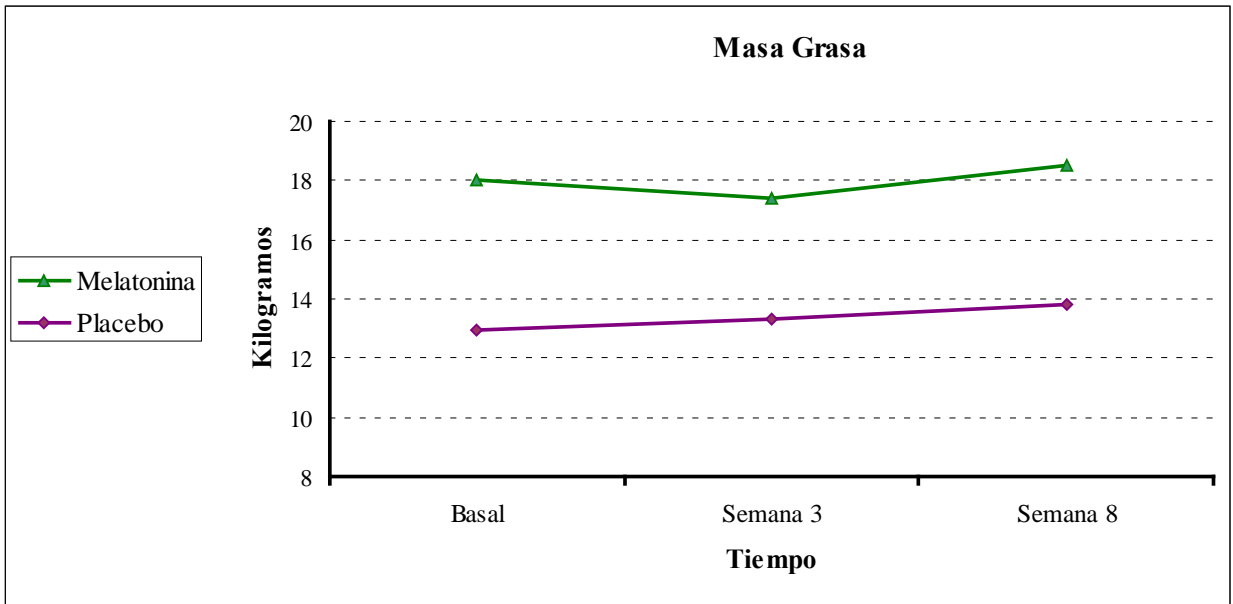
**Gráfica 2.2 - Gráfica lineal que muestra los valores promedio de la escala Calgary en las tres mediciones realizadas en el grupo melatonina y en el grupo placebo.**



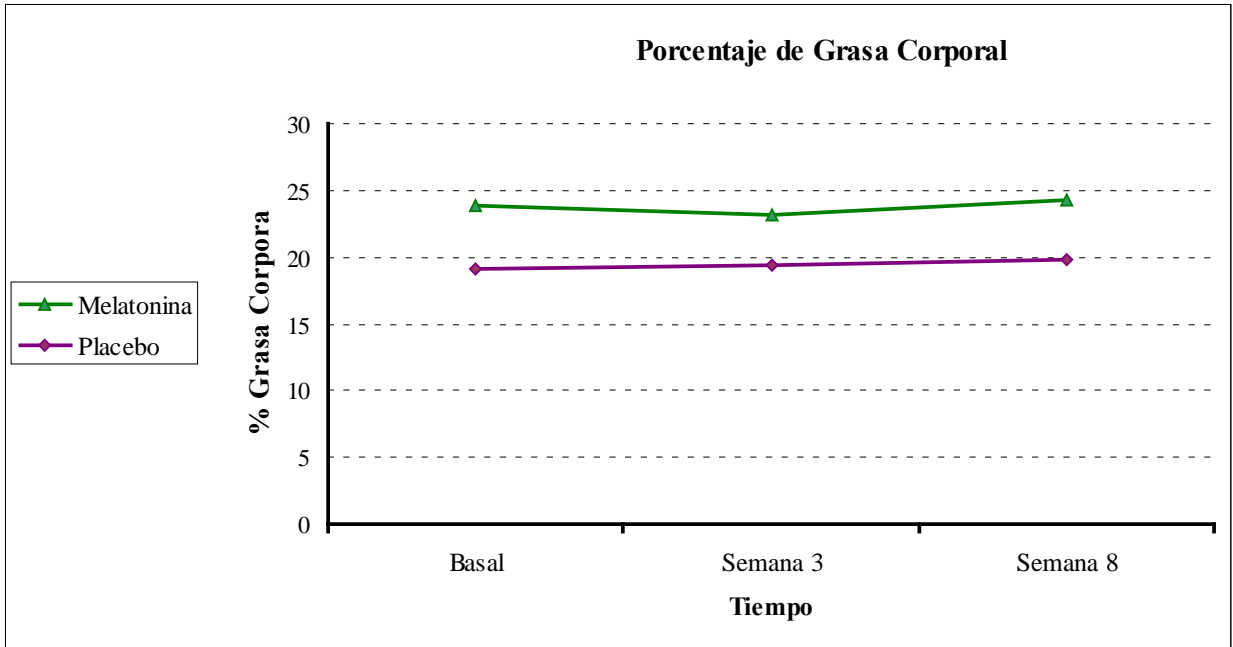
**Gráfica 2.3 - Gráfica lineal que muestra los valores promedio del Peso en las tres mediciones realizadas en el grupo melatonina y en el grupo placebo.**



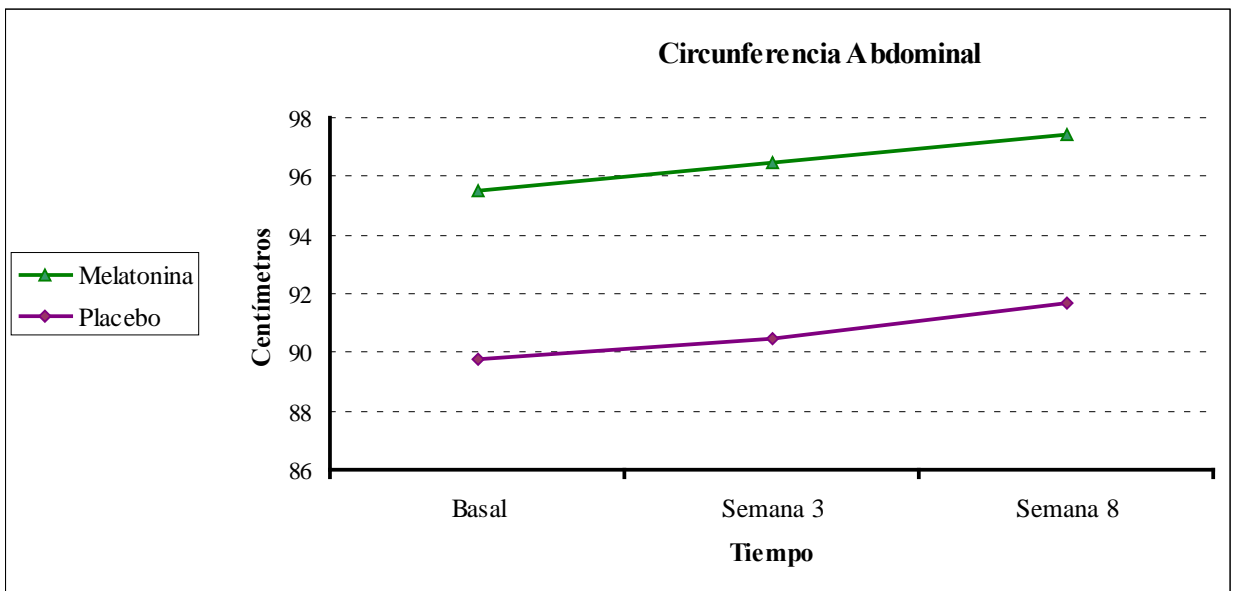
Gráfica 2.4.- Gráfica lineal que muestra los valores promedio en el Índice de masa Corporal (IMC) en las tres mediciones realizadas en el grupo melatonina y en el grupo placebo.



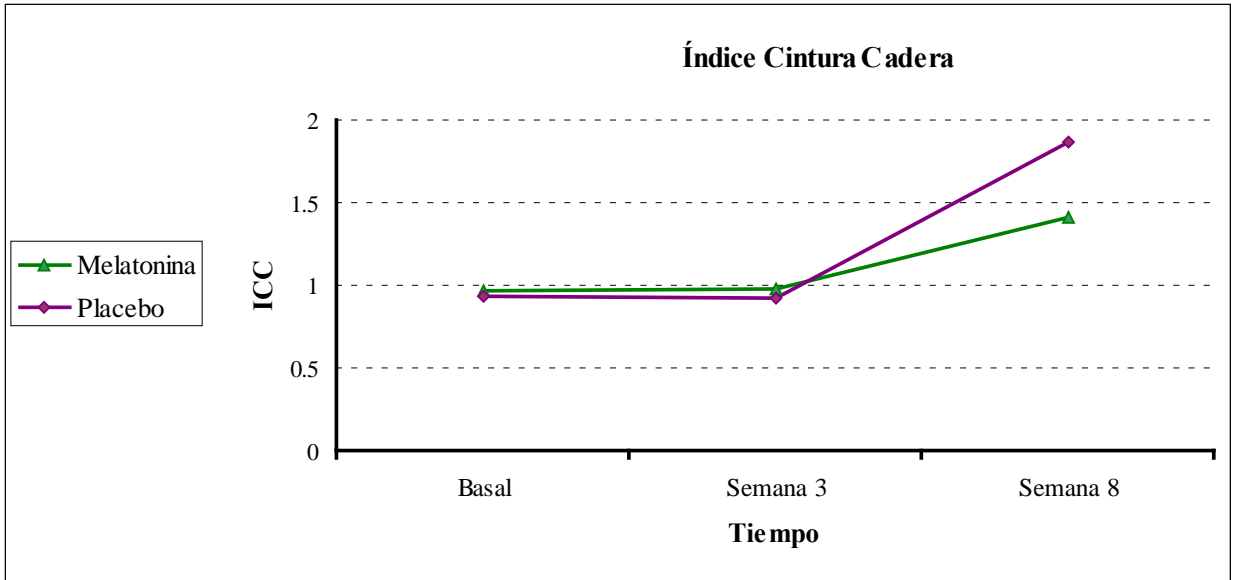
Gráfica 2.5.- Gráfica lineal que muestra los valores promedio de la grasa corporal (Kg.) en las tres mediciones realizadas en el grupo melatonina y en el grupo placebo.



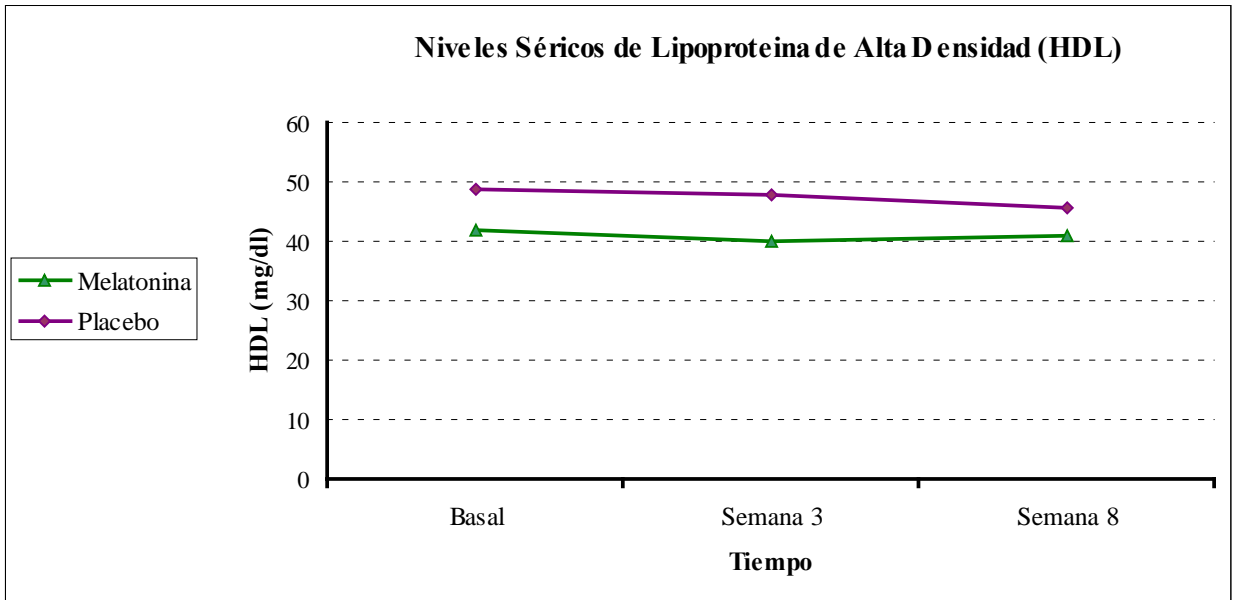
Gráfica 2.6.- Gráfica lineal que muestra los valores promedio del porcentaje de grasa corporal en las tres mediciones realizadas en el grupo melatonina y en el grupo placebo.



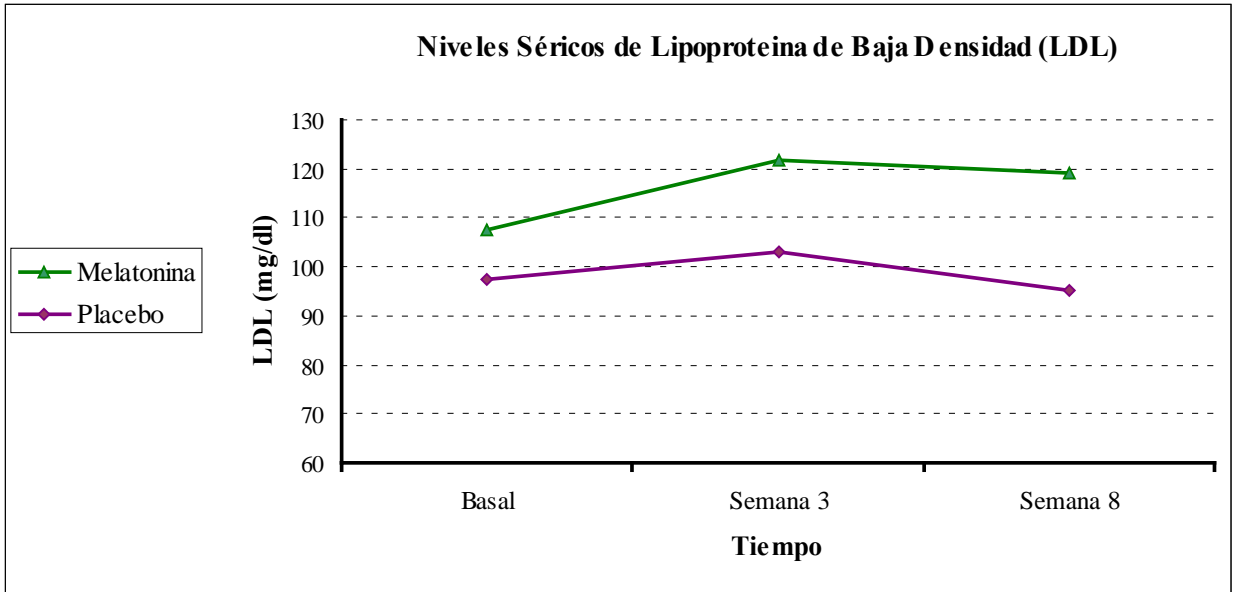
Gráfica 2.7.- Gráfica lineal que muestra los valores promedio de la Circunferencia abdominal en las tres mediciones realizadas en el grupo melatonina y en el grupo placebo.



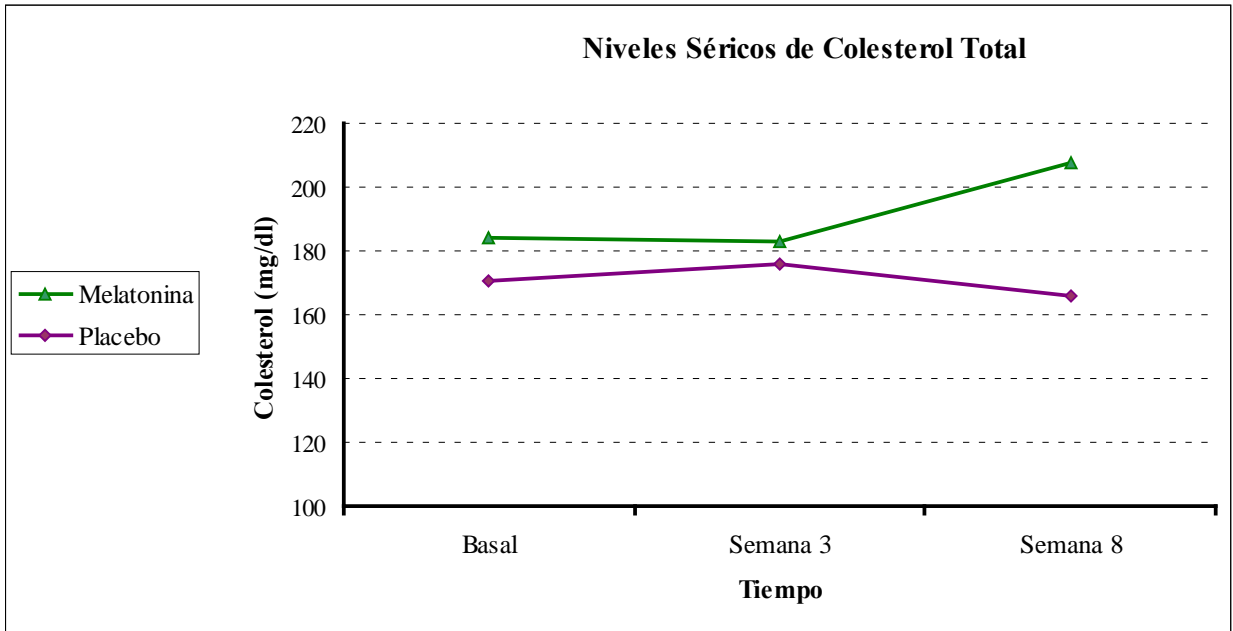
Gráfica 2.8.- Gráfica lineal que muestra los valores promedio de Índice cintura cadera (ICC) en las tres mediciones realizadas en el grupo melatonina y en el grupo placebo.



Gráfica 2.9.- Gráfica lineal que muestra los valores promedio de la lipoproteína de alta densidad (HDL) en las tres mediciones realizadas en el grupo melatonina y en el grupo placebo.

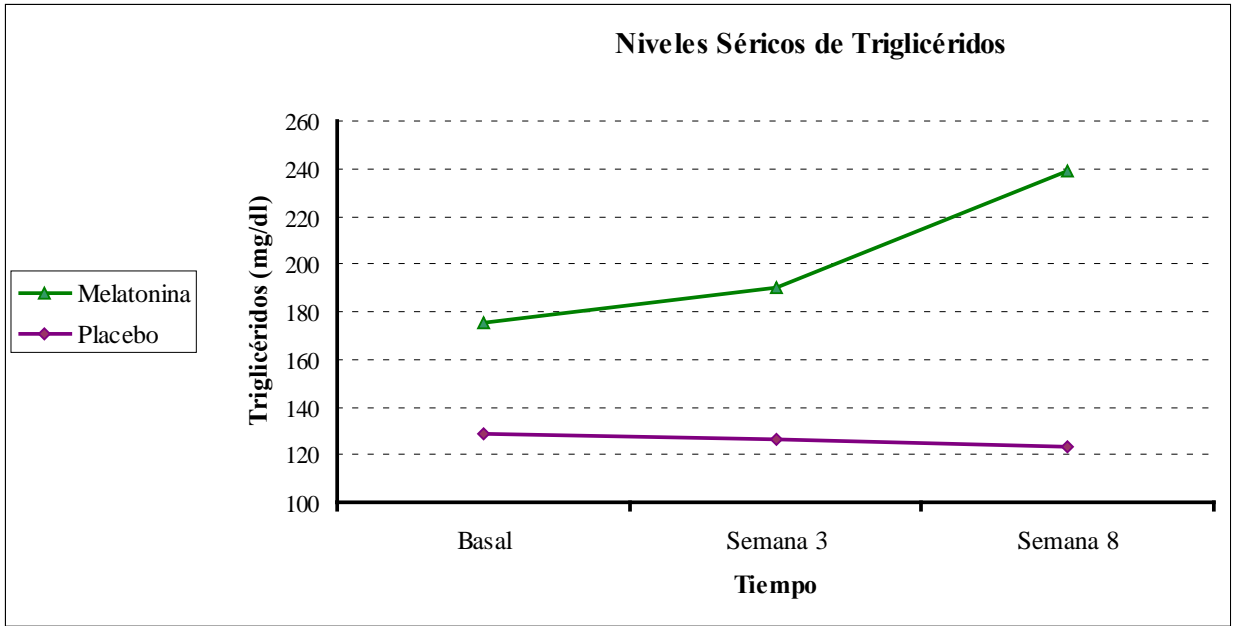


**Gráfica 2.10.-** Gráfica lineal que muestra los valores promedio de la lipoproteína de baja densidad (LDL) en las tres mediciones realizadas en el grupo melatonina y en el grupo placebo.

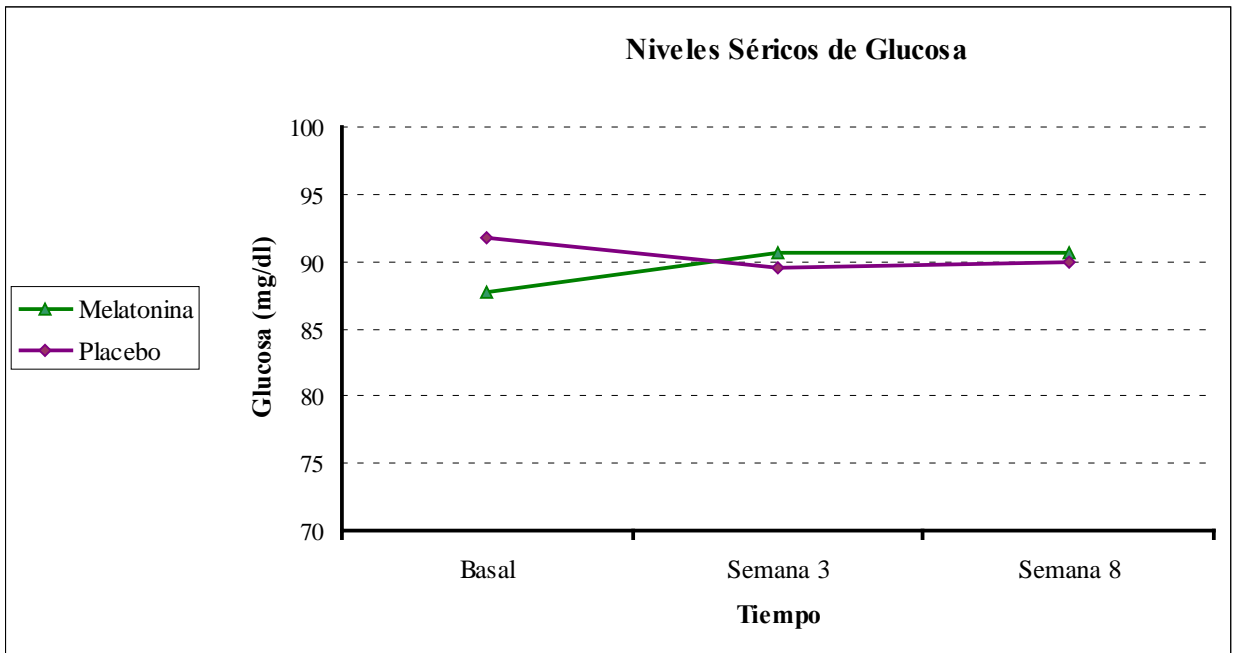


**Gráfica 2.11.-** Gráfica lineal que muestra los valores promedio del Colesterol total en las tres mediciones realizadas en el grupo melatonina y en el grupo placebo.

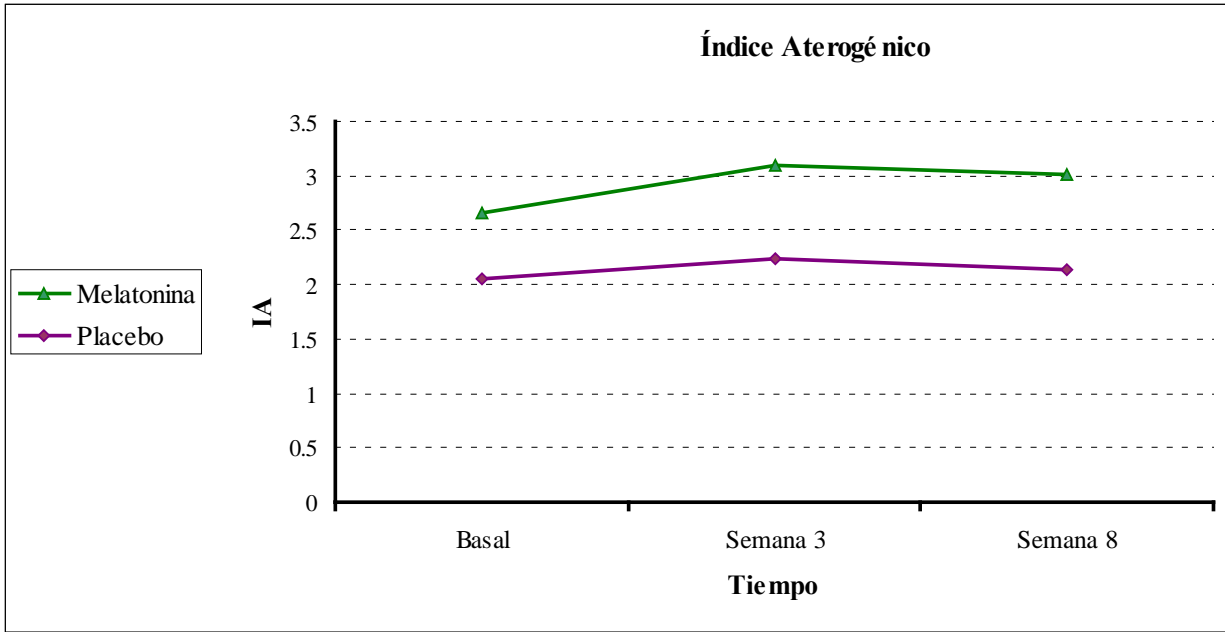




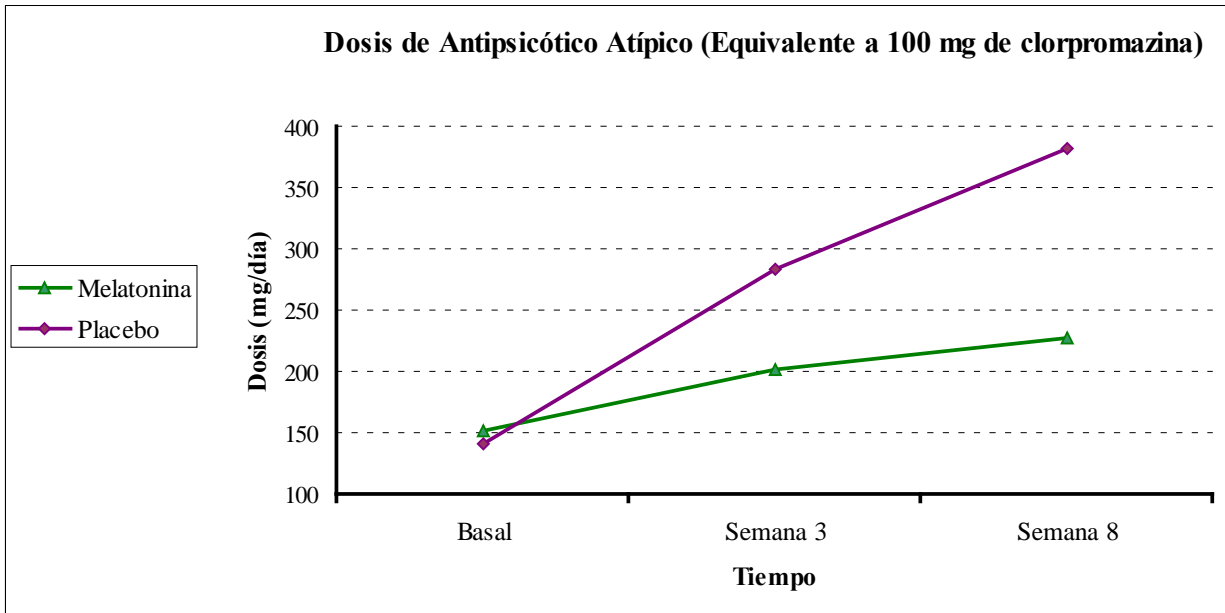
Gráfica 2.12.- Gráfica lineal que muestra los valores promedio de triglicéridos en las tres mediciones realizadas en el grupo melatonina y en el grupo placebo.



Gráfica 2.13.- Gráfica lineal que muestra los valores promedio de la Glucosa en ayuno en las tres mediciones realizadas en el grupo melatonina y en el grupo placebo.



Gráfica 2.14.- Gráfica lineal que muestra los valores promedio del índice aterogénico en las tres mediciones realizadas en el grupo melatonina y en el grupo placebo.



Gráfica 2.15.- Gráfica lineal que muestra los valores promedio de la dosis de Antipsicótico atípico (en equivalentes a 100 mg/d de clorpromazina) en las tres mediciones realizadas en el grupo melatonina y en el grupo placebo.