



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

FACULTAD DE MEDICINA

**INSTITUTO NACIONAL DE PSIQUIATRÍA “RAMON DE LA FUENTE
MUÑIZ”**

**ESTUDIO FARMACOGENÉTICO ENTRE EL GEN TNF-ALFA Y EL AUMENTO DE
PESO INDUCIDO POR ANTIPSICÓTICOS ATÍPICOS EN PACIENTES MEXICANOS
CON ESQUIZOFRENIA Y TRASTORNOS DEL ESPECTRO.**

T E S I S

QUE PARA OBTENER

LA ESPECIALIZACIÓN EN PSIQUIATRIA

PRESENTA

OMAR ALEJANDRO DUARTE AVILA

TUTOR TEÓRICO: RICARDO ARTURO SARACCO ALVAREZ.

TUTOR METODOLÓGICO: BEATRIZ CAMARENA MEDELLIN.

MÉXICO D.F. JUNIO 2015



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.

AGRADECIMIENTOS:

Quiero agradecer primeramente a mis padres, Angelina y Rafael; a mi hermano Rafael y a mi tía Esperanza, ellos son las personas que me han acompañado, apoyado y motivado con su amor, no solamente en mi trayectoria académica, sino a lo largo de mi vida.

También quiero agradecer a la Dra. Beatriz Camarena Medellín, al Dr. Ricardo Arturo Saracco Álvarez, a la Biol. Sandra Hernández Muñoz y al M. en I.B.B. Alejandro Aguilar García por su apoyo, disposición y paciencia a lo largo de la realización de este trabajo. Su orientación y enseñanza fueron indispensables. Además quiero agradecer al Dr. Ricardo Rios Flores por el trabajo conjunto que realizamos para la elaboración de nuestras tesis.

Por último quiero agradecer a todos mis maestros y compañeros del Instituto Nacional de Psiquiatría “Ramón De la Fuente Muñiz” por sus enseñanzas y apoyo.

Contenido

Capítulo 1: Marco teórico	5
Obesidad	5
Epidemiología.....	6
Comorbilidad.....	10
Mecanismos fisiopatológicos.....	12
Sistema inmune y aumento de peso.....	17
El aumento de peso inducido por antipsicóticos.....	19
Genética del aumento de peso por antipsicóticos.....	24
El gen candidato, el TNF-alfa.....	24
Estudios de asociación entre el gen TNF-alfa y aumento de peso inducido por antipsicóticos.....	26
Capítulo 2: Protocolo de investigación	28
Justificación.....	28
Pregunta de investigación	29
Objetivos.....	29
Material y métodos.....	30
Hipótesis.....	30
Definición conceptual y operacional de las distintas variables.....	32
Obtención de muestra y procedimientos.....	33
Análisis Genético.....	33
Análisis Estadístico.....	34
Consideraciones Éticas.....	34
Flujograma.....	37
Cronograma de actividades.....	38

Capítulo 3: Resultados

Resultados.....	39
Discusión.....	47
Conclusiones.....	49
Referencias bibliográficas.....	50

CAPÍTULO 1: MARCO TEÓRICO

OBESIDAD

Definición y medición.

La obesidad se define como un exceso de tejido adiposo. La cuantificación de la grasa requiere técnicas complejas que no suelen estar disponibles en la práctica clínica. Por lo general, la exploración física es suficiente para detectar el exceso de grasa corporal. Una valoración más cuantitativa es el cálculo del índice de masa corporal (IMC).

El IMC tiene una relación cercana con el exceso de tejido adiposo. Se calcula al dividir el peso corporal medido en kilogramos entre la talla en metros cuadrados.

Los National Institutes of Health (NIH) definen el intervalo de IMC normal en 18.5 a 24.9. El sobrepeso se define como IMC entre 25 y 29.9. Se considera obesidad clase I si el IMC es de 30 a 34.9, se trata de clase II cuando el resultado es de 35 a 39.9 y la obesidad clase III (extrema) se define por un IMC igual o mayor de 40.

Sin embargo, hay factores distintos al peso total que también son importantes. La obesidad del segmento corporal superior (exceso de grasa alrededor de la cintura y los flancos) constituye un mayor peligro para la salud que la obesidad en el segmento corporal inferior (grasa en los muslos y glúteos). Los pacientes obesos con aumento del perímetro abdominal (>102 cm en varones y 88 cm en mujeres) tienen mayor riesgo de padecer diabetes, apoplejía, coronariopatía y muerte prematura que los pacientes con obesidad IMC similar, pero menor perímetro abdominal. Una diferenciación mayor de la localización del exceso de grasa sugiere que la grasa visceral en la cavidad abdominal es más peligrosa para la salud que la grasa subcutánea alrededor del abdomen.

La obesidad se ha definido tradicionalmente como un aumento de la proporción de tejido adiposo corporal. Esta definición simplista, no explica las alteraciones metabólicas que se asocian al deterioro de la salud del individuo, ni define la repercusión económica o social de las complicaciones que la acompañan (1).

Epidemiología:

El sobrepeso y la obesidad se han convertido en el factor de riesgo modificable más importante del país. En la actualidad 71.3% de los adultos mexicanos padece esta condición, con una prevalencia ligeramente elevada en las mujeres. Por grupo de edad la obesidad es más frecuente en la cuarta y quinta décadas de vida. Si bien, en encuestas anteriores se mostraban grandes diferencias por región, localidad, nivel socioeconómico y escolaridad, estas diferencias parecen estar disminuyendo recientemente, y en algunos casos tuvieron cambios notorios. Por ejemplo, la zona del país con mayor prevalencia de adultos con peso normal fue la región centro (29.4%) y no la zona sur como se observaba en encuestas anteriores (2).

El IMC por arriba de 30 kg/m² actualmente es el promedio nacional para el grupo de mujeres entre los 40 y 59 años de edad. Muchos otros estratos en el sexo femenino tienen 29 kg/m² como promedio de IMC (por ejemplo en la tercera década de la vida, región norte, localidad urbana, entre otros). En hombres ningún subgrupo llegó a 29 kg/m².

Cuando se evalúa la adiposidad abdominal por circunferencia de cintura, tanto los hombres como las mujeres se encuentran en promedio por arriba del punto de corte de la clasificación de la Federación Internacional de Diabetes (IDF) (≥ 80 cm para mujeres y ≥ 90 cm para hombres). El grupo con mayor circunferencia de cintura promedio es el de adultos de 50 a 59 años. Por Estado de la República, todas las entidades excepto cuatro tienen una prevalencia de obesidad abdominal por arriba de 70%, y un estado del país ya tiene una prevalencia del 80%. Si bien, estos puntos de corte tienen limitaciones (3), la similitud con la prevalencia de sobrepeso y obesidad en 2006 como en 2012 hace pensar que deben seguir utilizándose como una herramienta de diagnóstico rápido en la población. En la Figura I se ilustra la prevalencia de obesidad abdominal en adultos de 20 o más años categorizado por Estado de la República, mientras que en el cuadro II se encuentran las medias de IMC y cintura en adultos de 20 años o más, categorizado por grupo de edad y características sociodemográficas (2).

Al evaluar la tendencia en el último periodo de encuestas (2006-2012), se puede notar que el incremento en la prevalencia de sobrepeso y obesidad fue relativamente modesto (2.3%) comparado con el período anterior (12.8%). Esto puede interpretarse como un resultado favorable dados los agudos incrementos que se habían observado a partir de la década de los ochenta. Sin embargo, este fenómeno no se encuentra todavía suficientemente analizado por lo que debe ser interpretado con cautela. Existe una diversidad de posibles explicaciones para esta desaceleración de la prevalencia que pueden estar contribuyendo de forma conjunta o independiente con este fenómeno. En el cuadro 1 se ilustran las tendencias en las prevalencias de sobrepeso y obesidad en hombres y mujeres de 20 años o más participantes en Encuesta Nacional de Salud 2000 (ENSA 2000), Encuesta Nacional de Salud y Nutrición 2006 (4) y Encuesta Nacional de Salud y Nutrición 2012 (2).

Cuadro 1						
PREVALENCIAS DE INDICE DE MASA CORPORAL DE ACUERDO CON CARACTERÍSTICAS SOCIODEMOGRÁFICAS EN ADULTOS DE 20 O MÁS. MÉXICO, ENSANUT 2012						
Índice de masa corporal						
	Normal % (IC 95%)	Sobrepeso % (IC 95%)	Obesidad I % (IC 95%)	Obesidad II % (IC 95%)	Obesidad III % (IC 95%)	Obesidad abdominal % (IC 95%)
Total	27.5 (26.7-28.3)	38.8(38.1-39.6)	22.1(21.5-22.8)	7.3(6.9-7.8)	3.0(2-7-3.3)	74.0(73.2-74.7)
Sexo						
	Normal	Sobrepeso	Obesidad I	Obesidad II	Obesidad III	Obesidad abdominal
Mujeres	25.6(24.6-26.6)	35.5(34.5-36.5)	24.0(23.2-24.9)	9.4(8.8-10.1)	4.1(3.7-4.5)	64.5(63.3-65.7)
Hombres	29.6(28.4-30.8)	42.6(41.3-43.8)	20.1(19.1-21.1)	5.0(4.5-5.5)	1.8(1.5-2.1)	82.8(81.9-83.7)
Edad (años)						
	Normal	Sobrepeso	Obesidad I	Obesidad II	Obesidad III	Obesidad abdominal
20-29	43.0(41.2-44.8)	32.3(30.6-34.0)	15.2(14.0-16.5)	4.8(4.1-5.7)	2.1(1.6-2.6)	53.3(51.5-55.0)
30-39	24.1(22.6-25.6)	40.6(39.1-42.2)	23.3(22.0-24.7)	7.8(7.0-8.8)	3.3(2.8-3.9)	75.4(73.9-76.8)
40-49	18(16.8-19.3)	41.2(39.5-42.9)	28.2(26.7-29.7)	8.5(7.6-9.5)	3.8(3.2-4.5)	82.9(81.5-84.2)
50-59	18.2(16.5-20.0)	42.6(40.4-44.9)	24.4(22.5-26.5)	10(8.8-11.3)	4.3(3.5-5.3)	84.8(83.2-86.2)
>=60	28.3(26.6-30.1)	40.2(38.4-42.1)	21.7(20.2-23.4)	6.6(5.6-7.6)	1.7(1.3-2.2)	82.3(80.9-83.7)
Región						
	Normal	Sobrepeso	Obesidad I	Obesidad II	Obesidad III	Obesidad abdominal
Norte	25.6(24.3-26.9)	35.9(34.5-37.3)	24.3(23.1-25.4)	8.8(8.0-9.6)	4.2(3.6-4.8)	76.8(75.5-78.1)
Centro	29.4(28.2-30.7)	38.6(37.4-39.8)	21.4(20.3-22.5)	6.9(6.2-7.6)	2.5(2.1-3.0)	73.9(72.6-75.1)
Cd. De México	26.4(23.8-29.1)	41.0(38.3-43.9)	21.7(19.4-24.3)	6.8(5.4-8.4)	2.8(2.1-3.7)	75.3(72.5-77.8)
Sur	27.7(26.5-28.9)	39.6(38.5-40.7)	21.7(20.8-22.6)	2.8(2.4-3.2)	2.8(2.4-3.2)	71.3(70.1-72.4)
Localidad						
	Normal	Sobrepeso	Obesidad I	Obesidad II	Obesidad III	Obesidad abdominal
Rural	33.1(31.7-34.5)	39.1(38.0-40.2)	19.0(18.1-20.0)	5.7(5.0-6.4)	1.8(1.6-2.1)	68.2(66.8-69.5)
Urbana	26.0(25.1-26.9)	38.8(37.8-39.7)	23.0(22.2-23.8)	7.8(7.2-8.3)	3.3(3.0-3.7)	75.5(74.6-76.4)

Nivel socioeconómico						
	Normal	Sobrepeso	Obesidad I	Obesidad II	Obesidad III	Obesidad abdominal
Bajo	32.8(31.6-34.1)	37.8(36.5-39.2)	19.6(18.6-20.7)	5.9(5.3-6.6)	2.3(1.9-2.8)	68.1(66.8-69.4)
Medio	26.0(24.7-27.3)	39.8(38.4-41.1)	22.1(21.0-23.3)	7.5(6.8-8.3)	3.3(2.8-3.8)	74.6(73.4-75.9)
Alto	25.5(24.1-26.9)	38.7(37.3-40.2)	23.6(22.4-24.9)	8.0(7.3-8.8)	3.2(2.8-3.7)	76.8(75.4-78.2)

IMC(kg/m2)						
	Total		Mujeres		Hombres	
	(n=37,580)		(n=21,618)		(n=15,962)	
	Media	IC 95%	Media	IC95%	Media	IC 95%
Total	28.2	(28.1-28.3)	28.8	(28.7-28.9)	27.6	(27.5-27.7)
Edad (años)						
20-29	26.4	(26.3-26.6)	26.6	(26.3-26.9)	26.3	(26.0-26.6)
30-39	28.7	(28.5-28.8)	29.0	(28.7-29.2)	28.3	(28.0-28.5)
40-49	29.4	(29.2-29.6)	30.1	(29.8-30.3)	28.7	(28.4-28.9)
50-59	29.4	(29.2-29.7)	30.5	(30.2-30.8)	28.3	(28.0-28.5)
>=60	27.9	(27.7-28.1)	28.7	(28.5-29.0)	26.9	(26.7-27.1)
Región						
Norte	28.8	(28.6-28.9)	29.4	(29.2-29.7)	28.1	(27.9-28.3)
Centro	28.0	(27.8-28.1)	28.5	(28.3-28.8)	27.3	(27.1-27.5)
Cd. De México	28.2	(27.9-28.5)	28.9	(28.4-29.3)	27.4	(27.0-27.8)
Sur	28.2	(28.0-28.3)	28.6	(28.4-28.8)	27.6	(27.4-27.8)
Localidad						
Rural	27.4	(27.2-27.6)	28.2	(28.0-28.4)	26.6	(26.4-26.7)
Urbana	28.5	(28.4-28.6)	29.0	(28.8-29.1)	27.9	(27.7-28.0)
Nivel socioeconómico						
Bajo	27.6	(27.4-27.7)	28.4	(28.2-28.6)	26.7	(26.5-26.9)
Medio	28.3	(28.2-28.5)	29.0	(28.8-29.3)	27.5	(27.3-27.7)
Alto	28.5	(28.4-28.7)	28.9	(28.7-29.1)	28.2	(27.9-28.4)
Escolaridad						
Menos de primaria	27.5	(27.3-27.8)	28.3	(27.9-28.7)	26.4	(26.0-26.7)
Primaria o secundaria	28.5	(28.4-28.6)	29.4	(29.2-29.6)	27.5	(27.4-27.7)
Más de secundaria	27.9	(27.7-28.1)	27.9	(27.6-28.1)	28.0	(27.7-28.2)

Escolaridad						
	Normal	Sobrepeso	Obesidad I	Obesidad II	Obesidad III	Obesidad abdominal
Menos de primaria	34.2(31.9-36.6)	37.1(34.8-39.4)	19.0(17.2-20.9)	6.0(4.9-7.3)	2.4(1.8-3.2)	75.4(73.3-77.5)
Primaria o secundaria	25.5(24.5-26.4)	39.0(38.0-40.1)	23.3(22.4-24.2)	7.7(7.2-8.3)	3.3(3.0-3.7)	75.4(74.4-76.3)
Más de secundaria	29.6(28.3-31.0)	38.9(37.4-40.4)	20.8(19.6-22.0)	6.9(6.1-7.7)	2.5(2.2-3.0)	71.1(69.7-72.6)
Circunferencia de cintura(cm)						
	Total (n=36,820)		Mujeres (n=20,854)		Hombres (n=15,996)	
	Media	IC 95%	Media	IC95%	Media	IC 95%
Total	93.6	(93.4-93.9)	92.6	(92.2-92.9)	94.8	(94.4-95.1)
Edad (años)						
20-29	87.8	(87.3-88.2)	86.3	(85.5-87.0)	89.1	(88.4-89.8)
30-39	93.5	(93.1-94.0)	91.9	(91.3-92.5)	95.4	(94.7-96.1)
40-49	96.0	(95.6-96.4)	94.7	(94.1-95.3)	97.5	(96.9-98.1)
50-59	97.4	(96.8-98.0)	97.1	(96.2-97.9)	97.8	(97.1-98.5)
>=60	96.2	(95.8-96.7)	95.4	(94.7-96.1)	97.2	(96.6-97.8)
Región						
Norte	95.5	(95.1-95.9)	94.3	(93.7-94.9)	96.8	(96.2-97.3)
Centro	93.7	(93.3-94.1)	92.6	(92.1-94.4)	94.9	(94.3-95.4)
Cd. De México	94.1	(93.3-94.9)	93.2	(92.1-94.4)	95.0	(94.0-96.1)
Sur	92.0	(91.7-92.4)	91.0	(90.6-91.5)	93.1	(92.7-93.6)
Localidad						
Rural	91.4	(91.0-91.9)	91.2	(90.6-91.7)	91.7	(91.3-92.2)
Urbana	94.2	(93.9-94.5)	92.9	(92.5-93.4)	95.6	(95.2-96)
Nivel socioeconómico						
Bajo	91.7	(91.3-92.0)	91.7	(91.2-92.2)	91.6	(91.2-92.1)
Medio	93.8	(93.4-94.2)	93.3	(92.8-93.9)	94.3	(93.8-94.9)
Alto	94.7	(94.2-95.1)	92.5	(92.0-93.1)	96.9	(96.3-97.6)
Escolaridad						
Menos de primaria	93.4	(92.7-94.0)	93.3	(92.6-94.1)	93.4	(92.4-94.4)
Primaria o secundaria	94.2	(93.9-94.5)	94.0	(93.6-94.4)	94.5	(94.1-94.9)
Más de secundaria	92.7	(92.2-93.1)	89.8	(89.2-90.5)	95.6	(94.9-96.2)

Tabla tomada de Barquera S, Campos-Nonato I, Prevalencia de obesidad en adultos mexicanos, ENSANUT 2012. Salud. Salud Pública de México. vol 55, suplemento 2, 151-160, 2013.

Comorbilidad:

La obesidad se relaciona con aumentos significativos de la morbilidad y mortalidad. En obesos ocurren con mayor frecuencia muchos trastornos. Los más importantes y comunes son hipertensión arterial sistémica, diabetes mellitus tipo 2, hiperlipidemia, coronariopatía, enfermedad articular degenerativa y discapacidad psicosocial. En Estados Unidos, cerca del 60% de las personas con obesidad tienen síndrome metabólico, incluidos tres o más de los factores siguientes: aumento de perímetro abdominal, elevación de la presión arterial, incremento de los triglicéridos sanguíneos y la glucemia en ayuno y disminución de las lipoproteínas de alta densidad.

En individuos obesos también son más frecuentes ciertos cánceres (colon, ovario, mama), trastornos tromboembólicos, enfermedades del tubo digestivo (cálculos biliares, reflujo gastroesofágico) y trastornos cutáneos. Los riesgos obstétricos y quirúrgicos son mayores. Tales personas también presentan mayor riesgo de alteración funcional pulmonar, incluida la apnea del sueño, anomalías endocrinas, proteinuria y aumento de la concentración de hemoglobina. Los pacientes con obesidad tienen índices más altos de depresión mayor y trastornos alimentarios, como el síndrome de indigestión por atracones. Varios estudios han documentado que los sujetos obesos también son víctimas de diversas formas de discriminación social.

En adultos jóvenes y de edad madura, la mortalidad por todas las causas y por enfermedad cardiovascular se incrementa en proporción al grado de obesidad. Sin embargo, el riesgo relativo relacionado con esta última disminuye con la edad, y el peso deja de ser un factor de riesgo en adultos mayores de 75 años. El análisis de los datos de la National Health and Nutrition Examination Survey (HANES) indicó que es posible que un exceso menor de peso (IMC de 25 a 29.9) no se vincula con un exceso de mortalidad (1)

Riesgo cardiovascular:

Entre los efectos adversos para la salud se menciona la hipertensión arterial sistémica, alteraciones de lípidos, diabetes mellitus y enfermedad coronaria. El mecanismo causal común en estas alteraciones es la hiperinsulinemia, debida a resistencia a la insulina en el postreceptor. La obesidad central (androide) es la que confiere mayor riesgo de mortalidad, por su asociación con la diabetes y la constelación de alteraciones cardiovasculares.

Estudios realizados en diabéticos han mostrado que por cada kg de peso perdido, la sobrevivencia aumenta en 3 a 4 meses. Una disminución modesta como el 5% del peso de obesos con diabetes mellitus tipo 2, especialmente en etapas tempranas de la vida, restaura aproximadamente 35 % de la esperanza de vida.

Los pacientes con obesidad grado I y II (Clínica de obesidad del INNSZ), padecen frecuentemente de hipercolesterolemia y Colesterol HDL bajo, lo cual se asocia con mayor riesgo de patología cardiovascular. La disminución de peso mejora estas alteraciones en lípidos. Los obesos grado IV y V tienen menor nivel de colesterol; la causa más frecuente de muerte es la hipertensión pulmonar e insuficiencia cardíaca.

La obesidad se asocia a fenómenos frecuentes de trombosis; los cambios en la homeostasis se han atribuido a alteración en la fibrinólisis y aumento en la coagulabilidad. Se han observado niveles elevados de PAI (Plasminogen Activator Inhibitor) que se asocia a infarto del miocardio, y es producido por los adipocitos. La disminución de peso también disminuye el riesgo de eventos cardiovasculares (1)

Alteraciones endocrinas:

La distribución de grasa corporal, como androide o ginecoide, están íntimamente relacionadas a alteraciones hormonales. Los sujetos con obesidad de tipo androide son más susceptibles al estímulo con ACTH. El estrés físico y psicológico estimula la liberación de CRH en pacientes con obesidad central, sin embargo, es necesario investigar la reproducibilidad de estos hallazgos.

Otras alteraciones hormonales en pacientes con distribución de grasa corporal androide, son la rebaja en los niveles de hormona de crecimiento (hGH) y la secreción de gonadotropinas. En los hombres la mengua de testosterona se ha asociado a baja en la síntesis de glucógeno muscular, por lo que empeora la resistencia a la insulina. Las alteraciones menstruales son más frecuentes en mujeres con obesidad (1)

Cáncer:

Los cambios endocrinos que acompañan a la obesidad aumentan el riesgo de desarrollar cáncer. Por ejemplo, los hombres obesos tienen propensión a desarrollar cáncer de próstata y en mujeres el de endometrio, mama y ovarios. Los pacientes obesos también desarrollan cáncer del aparato digestivo, como de vesícula biliar y colorrectal, probablemente debido a factores dietéticos como alimentos de alto contenido en grasa y pobres en fibra.

Las biopsias de grasa abdominal de mujeres con cáncer endometrial muestran un aumento en los ácidos grasos saturados. La relación de ácidos grasos saturados con los insaturados es reflejo de los hábitos de alimentación del paciente.

Se considera que los niveles altos de estrógenos son responsables de la alta incidencia de cáncer endometrial y de mama en mujeres obesas. Los niveles de estrógenos aumentan proporcionalmente al IMC, independiente de la distribución de grasa corporal. El tejido adiposo posee cantidades importantes de aromatasa, que convierten los andrógenos en estrógenos. Por lo tanto, la obesidad se asocia a bajos niveles de SHBG (*sex hormone binding globulin*), lo que resulta en elevación de estrógenos libres (1).

Mecanismos fisiopatológicos

Aunque se están empezando a conocer las vías moleculares que regulan el balance de energía, las causas de la obesidad siguen siendo desconocidas. En cierta medida la fisiopatología de la obesidad parece sencilla, sugiriendo, un exceso crónico de consumo de nutrientes en relación con el gasto de energía. Sin embargo, debido a la complejidad de los sistemas neuroendocrinos y metabólicos que regulan la ingesta, almacenamiento y consumo energéticos, resulta difícil cuantificar todos los parámetros pertinentes a lo largo del tiempo.

Función de los genes y del ambiente:

Es frecuente observar familias enteras obesas, y la heredabilidad del peso corporal es similar a la propia de la estatura. Sin embargo, la herencia no suele ser mendeliana y es difícil establecer dónde acaba la intervención de los genes y dónde comienza la de los factores ambientales. En relación con la obesidad, los estudios de adopción han mostrado que los hijos adoptivos suelen parecerse más a sus padres biológicos que a los adoptivos, lo que respalda claramente la participación de las influencias genéticas. De igual forma, los IMC de los gemelos idénticos son muy similares, tanto si crecen juntos como si lo hacen separado, y guardan entre ellos una relación mucho más directa que los IMC de los gemelos dicigotos. Parece que los factores genéticos influyen tanto en la ingesta de energía como en su consumo.

Sea cual sea la participación de los genes, está claro también que el ambiente desempeña un papel esencial en la obesidad, como lo demuestra el hecho que la hambruna impide la obesidad incluso en las personas con mayor propensión a ella. Además, el reciente aumento de prevalencia de obesidad en Estados Unidos y otros países, entre ellos México, este aumento de peso es demasiado rápido como para pensar que podría ser causa de un cambio del conjunto de los genes. Sin duda, los genes influyen en la predisposición a la obesidad, cuando se conjugan con formas de alimentación específicas y la disponibilidad de nutrientes. También son importantes los factores culturales relacionados tanto con la disponibilidad como con la composición de la dieta y con las modificaciones del grado de actividad física. En los niños existe cierto grado de correlación entre el sobrepeso y el tiempo que destinan a ver televisión. Las dietas ricas en grasas pueden favorecer la obesidad y lo mismo sucede con las dietas ricas en carbohidratos simples (en oposición a los carbohidratos complejos).

Síndromes genéticos específicos:

Desde hace muchos años se sabe que la obesidad de los roedores se debe a varias mutaciones distintas distribuidas por el genoma. La mayor parte de las mutaciones de un solo gen producen tanto hiperfagia como disminución del gasto energético, lo que indica la existencia de un nexo entre ambos parámetros de la homeostasis de energía. La identificación de la mutación del gen *ob* los ratones genéticamente obesos (*ob/ob*) fue un importante avance en este campo. El ratón *ob/ob* acaba padeciendo una obesidad grave con resistencia a la insulina e hiperfagia, así como un

metabolismo eficiente (es decir, almacena grasa aun cuando recibe el mismo número de calorías que sus compañeros de camada delgados). El producto del gen *ob* es el péptido leptina, nombre derivado de la raíz griega *leptos* que significa delgado. Las células adiposas secretan leptina, que actúa a través del hipotálamo. Su nivel de producción constituye un índice de depósitos energéticos adiposos. Cuando sus niveles son altos, la ingestión de alimentos disminuye y el gasto energético aumenta. Otro ratón mutante, *db/db* resistente a la leptina, tiene una mutación en el receptor de esta hormona y sufre un síndrome similar al de los ratones *ob/ob*. El gen *OB* existe en el ser humano y se expresa en las células adiposas. Se han descrito varias familias con obesidad mórbida de comienzo precoz debida a mutaciones que inactivan la leptina o su receptor, lo que demuestra la importancia biológica de la leptina en el ser humano. Estos individuos comienzan a presentar obesidad, que es intensa y va acompañada de alteraciones neuroendocrinas, poco después del nacimiento. La anomalía más frecuente es hipogonadismo hipogonadotrópico, que se corrige con el aporte sustitutivo de leptina. En el modelo del ratón se observan también hipotiroidismo central y retraso del crecimiento, pero no está claro que estas alteraciones aparezcan asimismo en el déficit humano de leptina.

Existen mutaciones de otros genes que también producen obesidad grave en el ser humano, pero todas estas mutaciones son raras. Las mutaciones del gen *dek*, el cual codifica para la proopiomelanocortina (POMC) provocan una obesidad intensa debida a la falta de síntesis de alfa-MSH, un neuropéptido fundamental que inhibe el apetito actuando sobre el hipotálamo. La ausencia de POMC también induce una insuficiencia suprarrenal secundaria a la falta de corticotropina (ACTH), y una piel pálida con cabellos rojos por ausencia de MSH. Por otra parte, parece que las mutaciones de la proenzima convertasa 1 (PC-1) causan obesidad por la imposibilidad de sintetizar alfa-MSH a partir de su precursor, el péptido POMC. La alfa-MSH se une al receptor de la melanocortina de tipo 4 (MC4R), un receptor hipotalámico esencial que inhibe la ingestión de comida. Al parecer las mutaciones heterocigotas de dicho receptor explicarían hasta 5% de los casos de obesidad intensa. En el Cuadro III se ilustran genes estudiados que se han involucrado con obesidad (1).

Cuadro II

Algunos genes de la obesidad en los seres humanos y los ratones.				
Gen	Producto del gen	Mecanismos de la obesidad	En el ser humano	En el ratón
<i>Lep (ob)</i>	Leptina, una hormona derivada de la grasa	La mutación impide que la leptina libere señales de saciedad, el encéfalo percibe inanición.	Sí	Sí
LepR (db)	Receptor de la leptina	Lo mismo que el apartado anterior.	Sí	Sí
POMC	Proopiomelanocortina, un precursor de varias hormonas y neuropéptidos	La mutación impide la síntesis de hormona estimuladora de los melanocitos (MSH), una señal de saciedad.	Sí	Sí
MC4R	Receptor de tipo 4 de la MSH	La mutación impide recibir la señal de saciedad en la MSH.	Sí	Sí
AgRP	Péptido similar a Agouti, un neuropéptido que se expresa en el hipotálamo.	La sobreexpresión inhibe la señal a través de MC4R	No	Sí
PC-1	Prohormona convertasa 1, una enzima procesadora	La mutación impide la síntesis de neuropéptido, probablemente de MSH.	Sí	No
Fat	Carboxipeptidasa E, una hormona procesadora	Lo mismo que en el apartado anterior	No	Sí
Tub	Tub, una proteína hipotalámica de función desconocida	Disfunción hipotalámica.	No	Sí

Existen varios síndromes humanos complejos con patrones hereditarios definidos que se vinculan con obesidad los cuales se resumen en el cuadro III :

Cuadro III

Comparación entre los síndromes de obesidad-hipogonadismo y el retraso mental					
	Síndrome				
Característica	Prader-Willi	Laurence-Moon-Biedl	Ahistrom	Cohen	Carpenter
Hereditaria	Esporádica: Dos tercios tienen defecto	Autosómica recesiva	Autosómica recesiva	Probablemente autosómica recesiva	Autosómica recesiva
Estatura	Baja	Normal, a veces baja	Normal; a veces baja	Baja o alta	Normal
Obesidad	Generalizada. Moderada o intensa. Comienzo 1-3 años	Generalizada Comienzo precoz 1-2 años	Troncal Comienzo precoz, 2-5 años	Troncal Mitad de la infancia, 5 años	Troncal, glútea
Craneofacial	Diámetro bifrontal estrecho Ojos almendrados Estrabismo Boca en forma de V Paladar ojival	Sin características distintivas	Sin características distintivas	Puente nasal alto Paladar ojival Boca abierta Surco nasolabial corto	Acrocefalia Puente nasal plano Paladar ojival
Extremidades	Manos y pies pequeños. Hipotonía	Polidactilia	Sin anomalías	Hipotonía Manos y pies estrechos	Plidactilia Sindactilia Rodilla valga
Reproducción	Hipogonadismo primario	Hipogonadismo o primario	Hipogonadismo en varones pero no en mujeres	Función gonadal normal o hipogonadismo hipogonadotrófico	Hipogonadismo secundario
Otras	Hipoplasia del esmalte Hiperfagia Tendencia a las rabieta Habla nasal			Pabellones auriculares diplásicos Retraso de la pubertad	
Retraso mental	Leve a moderado		Inteligencia normal	Leve	Ligero

Patogenia de la obesidad habitual:

La obesidad puede deberse al aumento del aporte de energía, a la disminución de su consumo, o a una combinación de ambos factores. Por lo tanto, el estudio de la obesidad debe incluir mediciones de ambos parámetros. Sin embargo, resulta casi imposible llevar a cabo mediciones directas y exactas del aporte energético en personas que hacen una vida normal. En concreto, parece que los obesos tienden a minusvalorar sus ingestas. Desde hace poco tiempo es posible realizar mediciones del gasto energético crónico, para lo que se usa agua doblemente marcada o cámaras metabólicas. En las personas con peso y composición corporal estables, la ingesta de energía es igual al consumo. Por tanto, estas técnicas permiten determinar la ingesta de energía en personas que hacen una vida normal. En la obesidad crónica, el nivel de gasto energético es distinto durante la obesidad establecida, en los periodos de aumento o pérdida de peso, y en los estados preobesidad y post-obesidad. Los estudios que no tienen en cuenta este fenómeno son difíciles de interpretar.

Existe un interés creciente por el concepto de “punto de ajuste” del peso corporal. Esta idea se basa en los mecanismos fisiológicos centrados en torno a un sistema de sensores del tejido adiposo, reflejan el estado de depósitos de grasa, y un receptor o “adipostato”, situado en los centros hipotalámicos. Cuando los depósitos de grasa se vacían, la señal emitida por el adipostato es baja y el hipotálamo responde estimulando el hambre y disminuyendo el gasto energético para conservar la energía. Al contrario, cuando los depósitos de grasa son abundantes, la señal aumenta y el hipotálamo responde disminuyendo el hambre e incrementando el gasto energético. El descubrimiento del gen *ob* y de su producto leptina y el gen *db*, cuyo producto es el receptor de leptina, proporcionaban una base molecular a este concepto fisiológico

¿Cuál es el consumo de alimentos en la obesidad (comen los obesos más que los delgados?).

Esta cuestión es de origen de muchos debates, originados en parte por las dificultades metodológicas de la medición de la ingesta alimenticia. Muchas personas obesas creen que comen pequeñas cantidades de alimentos, afirmación a menudo corroborada por los resultados de los cuestionarios sobre consumo de alimentos. Sin embargo, hoy se sabe que el gasto energético medio aumenta a medida que lo hace la obesidad, ante todo porque la masa de tejido magro metabólicamente activo también se incrementa con la obesidad. Teniendo en cuenta las leyes de la termodinámica, las personas obesas deben comer más que la media de las personas delgadas para mantener su mayor peso. Sin embargo, puede suceder que de un grupo de individuos predispuestos a la obesidad lleguen a ser obesos sin que al principio aumenten su consumo calórico absoluto.

¿Cuál es el estado del gasto energético en la obesidad?

Cuando se mide en personas con un peso estable, el gasto energético diario total medio es mayor en los obesos que en los delgados. Sin embargo, este gasto disminuye a medida que lo hace el

peso, en parte debido a la pérdida de masa corporal magra y la disminución de la actividad nerviosa simpática. Cuando alcanzan un peso casi normal y lo mantienen durante cierto tiempo, el gasto energético de (algunos) obesos es menor que el de (algunos) delgados. Los pacientes que presentan obesidad durante la lactancia o la infancia tienen, en general, un índice de gasto energético en reposo menor que el de los niños que permanecen delgados.

La base fisiológica de los distintos índices del gasto energético (para un peso corporal y un nivel de ingesta energética determinados) sigue siendo prácticamente desconocida. En algunas poblaciones (aunque no en todas), una mutación del receptor adrenérgico humano podría asociarse a un mayor riesgo de obesidad o de resistencia a insulina. Tanto en los roedores como en el ser humano se han identificado homólogos de la proteína de desacoplamiento del BAT, denominados UCP-2 y UCP-3. La expresión del primero es muy amplia, mientras que el segundo se expresa ante todo en el músculo estriado. Estas proteínas podrían influir en la alteración del equilibrio energético.

Un componente recién descrito de la termogénesis, denominado *termogénesis de la actividad sin ejercicio (NEAT)*, guarda relación con la obesidad. Se trata de la termogénesis que acompaña a las actividades físicas distintas del ejercicio voluntario, como las de la vida diaria, la agitación nerviosa, las contracciones musculares espontáneas y la conservación de la postura. La NEAT es la causa de dos terceras partes del aumento de gasto energético diario inducido por la sobrealimentación. La amplia variación del depósito de grasa observada en las personas sobrealimentadas depende del grado de NEAT inducida. Se desconocen las bases moleculares y la regulación de la termogénesis de la actividad sin ejercicio (1).

Sistema inmune y aumento de peso.

La habilidad del organismo para montar una respuesta a infecciones sin una respuesta previa es regulada y coordinada por la interacción de componentes del sistema inmune innato. Este sistema es importante para responder a estímulos exógenos como infecciones bacterianas, virales y micóticas. Más allá de la respuesta inicial al estresor, el sistema inmune innato coordina la resolución de inflamación, reparación tisular, y la activación del sistema inmune adaptativo para proveer memoria a futuros retos.

También está claro que las respuestas inmunes pueden ser disparadas por estímulos endógenos. Dichos mecanismos tienen un papel importante en respuestas a lesión tisular, remodelando los tejidos, y respuesta a tumores. Los leucocitos tisulares como los macrófagos y células dendríticas localizadas en casi todos los tejidos son sensores claves del microambiente. Además, respuestas rápidas pueden ser llevadas a cabo por células circulantes como los monocitos que patrullan tejidos y amplifican la respuesta inflamatoria (5)

En la actualidad se ha ampliado el conocimiento acerca de las funciones del sistema inmune. Se ha encontrado una correlación entre obesidad y sistema inmune (6). Actualmente esta relación se

encuentra en una fase descriptiva para llegar a entender esta relación. Sin embargo, el reto a futuro en este campo es construir modelos integrados de cómo estos componentes se comunican e interactúan en diferentes escenarios.

Respuesta inmune y obesidad

Se ha encontrado incremento de biomarcadores de inflamación como Proteína C Reactiva y neutrofilia en niños obesos desde los 3 años de edad. Esto indica que mucho de los orígenes de inflamación inducida por obesidad podría iniciarse desde la infancia (7).

Efectores celulares de respuesta inmune en obesidad.

Los efectos inflamatorios de la obesidad son vistos en muchos tejidos y son generados por una combinación de señales inflamatorias sistemáticas, eventos celulares dinámicos, y respuestas tisulares específicas a exceso de nutrientes. Para adaptarse a estos múltiples retos a la homeostasis, parece ser que la respuesta inmune innata es igualmente diversa y dinámica. La complejidad de estas interacciones hace difícil generalizar en como la obesidad altera la función de diferentes componentes de la respuesta inmune innata y viceversa. La obesidad tiene efectos en mediadores celulares de la respuesta innata como:

- Macrófagos.
- Células Asesinas Naturales (NK).
- Mastocitos.
- Eosinófilos.
- Neutrófilos.

Asociado con los componentes celulares de la respuesta inmune están los factores humorales en suero y fluidos tisulares. Esto incluye citocinas inflamatorias y quimiocinas que participan en la inanición, amplificación, y resolución de respuestas inmunes. También incluye moléculas inflamatorias innatas como Proteína C Reactiva, defensinas, y el Complemento el cual promueve la fagocitosis, inflamación, y lisis celular cuando es activado. Gran parte del conocimiento que se tiene actualmente de la interacción entre obesidad e inflamación proviene del estudio de factores humorales en población clínica y en contexto experimental (5).

Citocinas inflamatorias:

Las citocinas son los amplificadores prominentes de la respuesta inmune que disparan la activación leucocitaria. Los estudios que demuestran asociaciones entre citocinas inflamatorias y obesidad son abundantes. En obesidad, la producción de muchas esas citocinas podría originarse

desde tejido adiposo visceral y está asociado con expansión de tejido adiposo. Si bien alguna vez se pensó que los adipocitos eran los principales productores de citocinas en el la grasa, ahora se considera que las células estromales en la grasa son la fuente primaria de la mayoría de citocinas inflamatorias en tejido adiposo. Citocinas proinflamatorias como TNF- α , IL-1, e IFN gamma, parecen contribuir a la conexión entre inflamación y resistencia a la insulina.

Hotamisligil (8) fue el primero en relacionar al TNF- α a obesidad y resistencia a insulina, mostrando aumento de producción de proteína y de mRNA de TNF- α en tejido adiposo en roedores obesos y/o con DM 2. Una correlación similar del TNF- α con obesidad e intolerancia a la insulina en humanos fue posteriormente establecida (9). En contraste con estos efectos en el aumento de peso, también se ha demostrado que el TNF- α tiene efectos catabólicos y antiadipogénico en los adipocitos (10). Kras y cols. (11) propusieron que el TNF- α a un nivel fisiológico ejerce efectos anabólicos, mientras que a niveles suprafisiológicos produce efectos catabólicos.

Los antipsicóticos y aumento de peso

En 1952 se sintetizó el que más tarde se convertiría en el primer antipsicótico, la clorpromazina, como un fármaco que, gracias a sus efectos sobre el sistema nervioso autónomo, debía proteger al organismo de sus excesivas respuestas compensatorias durante procedimientos de cirugía mayor. Sin embargo, pasó del ámbito de la anestesiología al de la psiquiatría a raíz de un informe clínico previo de Delay y cols. (1952), en el que se demostraba su perfil favorable de efectos secundarios y su eficacia contra las psicosis agudas. Posteriormente se realizaron numerosos estudios doble ciego que, básicamente, confirmaron unas propiedades que, para los médicos franceses que la descubrieron, ya eran evidentes. Estas investigaciones dieron lugar a la creación de antipsicóticos típicos y atípicos.

ANTIPSIKÓTICOS TÍPICOS:

Estos fármacos son llamados comúnmente antipsicóticos convencionales, y también en algunas ocasiones clásicos o típicos.

En la década de 1970 se descubrió que la clave que explicaba la propiedad antipsicótica de todos los neurolepticos era su habilidad para bloquear los receptores D2 de la dopamina. Esta acción ha demostrado ser responsable no sólo de su eficacia antipsicótica sino también de la mayoría de sus efectos secundarios.

Los efectos terapéuticos de los antipsicóticos convencionales son debidos al bloqueo de los receptores D2, específicamente en la vía mesolímbica de la dopamina. Esto ocasiona una reducción de la hiperactividad en esta vía, lo cual se postula como la causa de los síntomas

positivos de la esquizofrenia. En los ensayos clínicos todos los antipsicóticos convencionales disminuyen de forma similar los síntomas psicóticos positivos en los pacientes con esquizofrenia. Un paciente individual podría ocasionalmente responder mejor a un antipsicótico clásico que a otro, pero no hay diferencias significativas entre los distintos antipsicóticos convencionales cuando hablamos de su eficacia.

Neuroleptosis:

Se ha postulado que los receptores D2 de la vía mesolímbica no sólo median los síntomas positivos de la psicosis, sino también el sistema normal de recompensa del cerebro, en el que el núcleo accumbens es considerado el “centro del placer” del cerebro. Pudiendo tratarse de la vía final de todo refuerzo y recompensa, incluyendo no sólo las normales (comida, orgasmo, escuchar música), sino también la recompensa artificial del abuso de sustancias. Si los receptores D2 son estimulados en algunas partes de la vía mesolímbica, esto puede afectar a la experiencia del placer. Por lo tanto, si estos receptores son bloqueados, no sólo se reducen los síntomas positivos sino también los mecanismos de recompensa, dejando a los pacientes apáticos, ahedónicos, faltos de motivación, y con interés reducido por actividades de ocio e interacción social – un estado muy similar al debido a los síntomas negativos de la psicosis y conocidos como síntomas negativos secundarios.

Los antipsicóticos también bloquean los receptores D2 en la vía mesocortical, en la cual ya puede haber previamente disminución de dopamina como parte de la fisiopatología en la esquizofrenia. Lo que puede causar o empeorar los síntomas negativos y cognitivos. Sin embargo, dado que la densidad de receptores D2 en el córtex es mucho menor que en otras áreas del cerebro, la falta de placer y los síntomas negativos producidos por la medicación antipsicótica pueden estar más estrechamente relacionados con el bloqueo de los receptores D2 en la vía dopaminérgica mesolímbica que en la vía mesocortical. Los antipsicóticos pueden producir una alteración conductual que se conoce en ocasiones como el “síndrome deficitario inducido por neurolepticos” porque se parece mucho a los síntomas negativos producidos por la esquizofrenia y recuerda a la neuroleptosis observada en los animales (12).

Qué define a un antipsicótico como atípico

Desde una perspectiva clínica, es definido en parte por las propiedades clínicas atípicas que distinguen a estos medicamentos de los antipsicóticos convencionales, es decir, los bajos síntomas extrapiramidales (SEP) y su efecto positivo sobre los síntomas negativos. Desde una perspectiva farmacológica, los antipsicóticos atípicos pueden ser definidos como un grupo con al menos cuatro formas: “antagonistas dopaminérgicos serotoninérgicos”, “antagonistas D2 con disociación rápida”, “antagonistas parciales D2” o “antagonistas serotoninérgicos parciales” en los receptores 5HT1A (12).

Antipsicóticos atípicos:

- Clozapina.
- Risperidona.
- Olanzapina.
- Quetiapina.
- Ziprasidona.
- Aripiprazol.

Mecanismo potencial de desarreglo metabólico inducido por antipsicóticos atípicos (APA)

Bajo el tratamiento con APA crónico, la resistencia a la insulina central y periférica se desarrolla en paralelo en músculo esquelético y en tejido adiposo. Aunque, en comparación al músculo, el tejido adiposo cuenta para una parte menor del total de eliminación total de glucosa estimulada por insulina, producción de adipocitocinas (leptina y resistina) y función endocrina (liberación de ácidos grasos libres e hidrolisis de triglicéridos) hace las células grasas un blanco sensible para resistencia a insulina. La observación de que la mayor parte de eliminación de glucosa estimulada por insulina se lleva a cabo por músculo e hígado probablemente ha llevado a subestimar el posible origen de resistencia a insulina en masa de tejido adiposo.

Se ha propuesto que el tejido adiposo y hepático son los principales blancos de los APA que producen efectos adversos metabólicos (13, 14, 15).

Existen estudios que han mostrado que cultivos de adipocitos de ratas tratadas con APAs como olanzapina y clozapina, muestran incremento en lipogénesis (16, 17).

De manera similar, adipocitos de ratas tratadas de forma crónica con olanzapina exhiben un incremento de expresión de ácidos grasos sintetasa (FAS) (14). En paralelo, la capacidad lipolítica del tejido adiposo está alterada en respuesta a APAs, demostrado por expresión reducida de lipasa sensible a hormona (HSL) (14) y por actividad lipolítica disminuída (13,14,16)

En el hígado, la exposición aguda a clozapina resulta en estimulación de lipogénesis a través de activación de factor de transcripción SREBP, como se encontró en hepatocitos humanos y de rata cultivados (13, 15). Además, en el tejido adiposo blanco, clozapina disminuye actividad lipolítica mediante regulación disminuida de lipasa hepática y expresión HSL (13). Esta información sugiere que los efectos adversos metabólicos de APAs podrían ser atribuidos, al menos en parte, a alteraciones directas en homeostasis de lípidos en hígado.

Evidencia creciente está apoyando la idea de que la inflamación juega un rol importante en patogénesis de resistencia a la insulina (18,19). Ciertamente, la obesidad por si misma puede verse como un estado crónico inflamatorio. Dada la relevancia de citocinas como TNF- α e IL-6 en tejido adiposo de obesos o personas con DM, el potencial involucro de metabolitos derivados de adipocitos y citocinas inflamatorias en aumento de peso y resistencia a insulina e inducida por APA no debería ser sorprendente (19).

La correlación inversa entre sensibilidad a insulina y expresión de TNF- α apoya fuertemente la implicación de esta citocina en resistencia a insulina (20). Concerniente al tratamiento con APA, el tratamiento con clozapina incrementó los niveles plasmáticos de TNF- α e IL-6 en pacientes medicados crónicamente (21). Resistina y niveles plasmáticos de TNF- α fueron significativamente incrementados en pacientes psiquiátricos un año después de terapia con clozapina, olanzapina, risperidona, y el incremento positivo de ambas citocinas correlacionadas con desarrollo de resistencia a insulina (22). La resistina es una adipocitocina secretada durante adipogénesis e incrementada en obesidad inducida por dieta. Esta molécula de señalización se piensa que perjudica la tolerancia a la glucosa y subyace labilidad a resistencia a insulina (19) y se ha asociado con terapia con los APA (23,24).

Un estudio doble ciego comparó el impacto producido en pacientes con administración crónica de clozapina y olanzapina en los niveles plasmáticos de leptina y citocinas (26). En diferentes grados, las citocinas fueron activadas por ambos medicamentos. Los efectos inducidos por clozapina fueron mayores que en sujetos tratados con olanzapina. La IL-6 no se incrementó en tratados con olanzapina; pero en ambos casos, el incremento de leptina y TNF- α se correlacionó positivamente con el IMC. Aunque el significado de la asociación entre el aumento de peso y niveles incrementados de TNF- α no es clara, la correlación con hiperleptinemia es sugestiva de detrimento en señalización de insulina. Ciertamente en ratones deficientes de leptina *ob/ob* y en modelos con obesidad inducida por dieta, la carencia de receptores TNF- α se mostró que protegen contra la resistencia a insulina (26). Sorprendentemente, el incremento inducido por clozapina en los niveles de TNF- α plasmático se vio atenuado y retrasado por la coadministración del ISRS fluvoxamina en pacientes esquizofrénicos (27). Este resultado podría ser visto como un involucro de receptores 5HT en desarreglos metabólicos inducidos por APA. Aunque explicaciones del mecanismo de los efectos benéficos inducidos por clozapina-fluvoxamina son escasos, e interesante que la combinación clozapina-fluvoxamina previno aumento de peso inducido por clozapina pero incrementó niveles plasmáticos de leptina. Debido a que las citocinas, entre las cuales está el TNF- α , han mostrado activar transportadores 5HT neurales y estimular recaptura 5-HT en mesencéfalo (28), citocinas inflamatorias podrían poseer un potencial de generar un cuadro similar a depresión. Además, debido a que el TNF- α estimula la enzima indolamina 2,3 dioxigenasa que lleva a la depleción de triptófano (29), esta citocina podría promover deficiencia 5-HT. De este modo el incremento de TNF- α podría agravar el bloqueo central de los receptores 5-HT A/2C, el cual es inducido por los APA; y por lo tanto, la coadministración del ISRS fluvoxamina parcialmente contribuye a contrarrestar la acción antiserotoninérgica mediada por el TNF- α .

El incremento de tejido adiposo en obesidad podría ser causado por incremento en tamaño de adipocito debido a acumulación de lípidos en adipocitos diferenciados, y al incremento en número de adipocitos debido a diferenciación de células madre derivadas de tejido adiposo (ACDCs) (30). Estudios en adipocitos cultivados de roedores sugieren que ciertos APAs pueden facilitar almacenamiento de lípidos y estimular adipogénesis (16,17). Aun no se sabe cómo los APAs afectan el proceso de diferenciación de preadipocitos residentes o los adipocitos diferenciados.

Riesgo cardiometabólico y antipsicóticos:

Algunos de los agentes están relacionados con un significativo riesgo metabólico y acciones cardiometabólicas que pueden mediarlo. Al principio, la ganancia de peso y la obesidad se relacionaron de forma clara con los antipsicóticos atípicos, recientemente el riesgo incrementado de dislipidemia, diabetes, enfermedad cardiovascular temprana y muerte prematura también se ha asociado a algunos fármacos de este grupo. El aumento de peso es un problema importante, no solo por su asociación con otros componentes del síndrome metabólico, sino también su implicación en la calidad de vida y adherencia al medicamento (12).

Antipsicóticos atípicos y riesgo de ganancia ponderal	
Antipsicótico	Riesgo de ganancia ponderal
Clozapina	+++
Olanzapina	+++
Risperidona	++
Quetiapina	++

Cardiometabólico/Dislipidemia/Riesgo de diabetes			
Antipsicótico	Consenso de expertos	CATIE	FDA
Clozapina	Definitivamente incrementan el riesgo	ND	Riesgo de diabetes
Olanzapina	Definitivamente incrementan el riesgo	Definitivamente incrementa el riesgo	Riesgo de diabetes
Risperidona	Inconcluso	Intermedio	Riesgo de diabetes
Quetiapina	Inconcluso	Definitivamente incrementa el riesgo	Riesgo de diabetes
Ziprasidona	+/- Datos limitados	Riesgo bajo	Riesgo de diabetes
Aripiprazol	+/- Datos limitados	ND	Riesgo de diabetes

Agentes con bajo riesgo de ganancia ponderal y enfermedad cardiometabólica.	
Antipsicótico	Riesgo cardiometabólico
Ziprasidona	Bajo
Aripiprazol	Bajo
Amisulpiride	Posiblemente bajo, no estudiado bien
Bifeprunox	Posiblemente bajo, no estudiado bien

En el 2004, un consenso de la American Diabetes Association y la American Psychiatric Association hicieron notar que el tratamiento con olanzapina o clozapina, está asociado con mayor riesgo de aumento de peso y trastornos metabólicos asociados (31).

Un meta-análisis mostró que después de al menos 10 semanas de tratamiento, clozapina produjo un aumento de peso de 4.45 kg, olanzapina 4.15 kg y risperidona 2.1 kg (32).

El TNF alfa, es una citocina proinflamatoria multifuncional que se expresa ampliamente y ejerce efectos autocrinos, paracrinos y endocrinos a diferentes concentraciones. Es producido y secretado por tejido adiposo y juega un rol importante en regulación del peso normal y en aumento de peso inducido por medicamentos. En la literatura se ha establecido la asociación entre aumento de peso inducido por antipsicóticos y el incremento de TNF- α o receptores TNF-solubles. Se observó que antipsicóticos relevantes en aumento de peso prominente como clozapina y olanzapina incrementan significativamente los niveles séricos de TNF- α .

Genética del aumento de peso por antipsicóticos

El mecanismo relacionado con el aumento de peso no se comprende bien y una amplia cantidad de evidencia señala un papel significativo de factores genéticos. En un artículo de revisión Correl y Malhotra (2004) resumieron tres categorías de genes de gran interés:

- Genes involucrados en el metabolismo y biodisponibilidad de antipsicóticos.
- Genes codificantes para receptores modulados por antipsicóticos.
- Genes involucrados en vías moleculares asociadas con obesidad, como el TNF- α .

El gen candidato TNF-alfa

Factor de necrosis tumoral.

El factor de necrosis tumoral (TNF) es un mediador de la respuesta inflamatoria aguda a las bacterias y otros microbios infecciosos. El nombre de esta citocina deriva de su identificación original como sustancia (factor) sérica que causaba la necrosis de los tumores, que ahora sabemos es el resultado de la inflamación y trombosis local de los vasos sanguíneos tumorales. El TNF se

llama también TNF- α para distinguirlo del TNF- β , estrechamente relacionado con él, también llamado linfotoxina. El TNF lo producen los macrófagos, las células dendríticas y otros tipos celulares. En los macrófagos se sintetiza en forma de la proteína membranal del tipo II no glucosilada y se expresa como homotrímero, que es capaz de unirse a una forma de receptor para el TNF. Una metaloproteínasa asociada a la membrana escinde la forma membranal del TNF, lo que libera un fragmento polipeptídico, y tres de estos polipéptidos polimerizan para formar una proteína TNF circulante en forma de pirámide, lo que permite la unión simultánea de la citocina a tres moléculas receptoras.

El TNF- α es una citocina con un tamaño 17 kD; homotrímero de 51 kD que tiene como principales dianas y efectos biológicos los siguientes:

- Células endoteliales: Activación (inflamación, coagulación).
- Hipotálamo: Fiebre.
- Hígado: Síntesis de proteínas de fase aguda.
- Músculo, grasa: Catabolismo (caquexia).
- Muchos tipos celulares: Apoptosis.

Hay dos receptores distintos para el TNF llamados tipo I (TNF-R1) y tipo II (TNF-R2). Las afinidades del TNF por sus receptores son inusualmente bajas para una citocina, de modo que la Kd es solo aproximadamente 1×10^{-9} M para la unión al TNF RI y aproximadamente 5×10^{-10} M para la unión al TNF RII. Los dos receptores para el TNF están presentes en la mayoría de los tipos celulares. Los receptores para el TNF son miembros de una gran familia de proteínas llamada superfamilia del receptor para TNF, muchos de los cuales participan en las respuestas inmunitarias e inflamatorias. Estos receptores existen en forma de trímeros en la membrana plasmática. La unión de la citocina a algún miembro de la familia del receptor para el TNF, como TNF RI, TNF RII y CD40, lleva al reclutamiento de proteínas, llamadas factores asociados al receptor para el TNF (TRAF), en los dominios citoplásmicos de los receptores. Los TRAF activan factores de transcripción, sobre todo NF-kappaB y AP-1. La unión de la citocina a otros miembros de la familia, como TNF-RI, lleva al reclutamiento de una proteína adaptadora que activa las caspasas y desencadena la apoptosis. De este modo, diferentes miembros de la familia del receptor para el TNF pueden inducir la expresión génica o la muerte celular, y algunos, ambas.

La producción del TNF por los macrófagos la estimulan las PAMP y DAMP. Los TLR, NLR y los RLR pueden inducir la expresión del gen del TNF, en parte por la activación del factor de transcripción NF-kappaB. Muchos productos microbianos diferentes pueden inducir, por tanto, la producción de TNF. Pueden producirse grandes cantidades de esta citocina durante las infecciones por bacterias gramnegativas y grampositivas, que liberan los ligandos para el TLR LPS y ácido lipoteicoico, respectivamente de sus paredes celulares. El shock séptico, un trastorno peligroso para la vida causado cuando las bacterias entran en el torrente sanguíneo, está mediado e gran parte por el TNF.

Gen del TNF- α

El gen del TNF-alfa se localiza en el cromosoma humano 6p21.3. Este gen se encarga de codificar al Factor de Necrosis Tumoral (TNF). Como ya se mencionó, esta citocina está involucrada en la regulación de un amplio número procesos biológicos que incluyen proliferación celular, diferenciación, apoptosis, metabolismo de lípidos y coagulación. Esta citocina se ha implicado en una variedad de enfermedades que incluyen enfermedades autoinmunes, resistencia a insulina y cáncer. Estudios en ratones knockout también sugieren una función neuroprotectora (33)

Genética molecular

Polimorfismos de único nucleótido (SNPs) en regiones reguladoras de genes de citocinas han sido asociadas a susceptibilidad a un número de trastornos complejos.

Hermann y cols. (34) usaron El Polimorfismo de Conformación de Cadena Simple (PCR-SSCP) y secuenciación para examinar la región codificante y 1,053 pares de bases corriente arriba del sitio de inicio de transcripción del gen del TNF- α buscando polimorfismos. Cinco polimorfismos fueron identificados: Cuatro localizados en posiciones corriente arriba -857, -851, -308 (191160.0004), y -238 desde el primer nucleótido transcrito, y uno fue encontrado en una región no traductora en posición +691.

Mekinian y cols. Buscaron una asociación entre producción de TNF- α y algunos SNP o combinación de haplotipos en personas sanas, dicha asociación no se encontró. Muchos estudios han examinado la consecuencia funcional de TNF- α 308 G/A SNP en producción de TNF- α , pero los resultados permanecen controversiales. Este estudio mostró la ausencia de asociación funcional entre producción de TNF- α y genotipos SNP o combinación de haplotipos del promotor del gen TNF- α en población sana (35).

Estudios de asociación entre el gen TNF- α y el aumento de peso inducido por AP.

Kern y cols. (10) identificaron una correlación positiva entre mRNA TNF- α en tejido adiposo e IMC; dicha correlación desaparece cuando el IMC es mayor a 45.

De los diversos polimorfismos el -308 G>A (rs1800629), localizado en la región del promotor se ha convertido en un candidato de interés en años recientes. Estudios previos han identificado que el alelo -308 A se asoció con una tasa transcripcional mayor al compararse con -308 G (36; 37). Sin embargo, algunos estudios han mostrado que la expresión de TNF- α es célula-específico, es decir,

mientras que el alelo -308 A del TNF- α está incrementado en células derivadas de la línea de los linfocitos B (10), podría causar expresión disminuida en leucocitos y células de neuroblastoma SHSY-5Y (38).

Se ha mostrado que el polimorfismo -308 G>A se asocia con obesidad y resistencia a la insulina. Han habido muchos estudios que investigan la asociación entre el polimorfismo -308 G>A e incremento de peso asociado a clozapina. Sin embargo, los resultados en estos estudios han sido inconsistentes. Basile y cols. (39) reportaron un incremento no significativo de aumento de peso asociado con el genotipo -308 A/A comparado con los genotipos G/G y G/A en pacientes con tratamiento con clozapina de más de 6 semanas. En contraste, otros dos estudios observaron que pacientes con el genotipo G/G tienden a experimentar mayor ganancia de peso que aquéllos con los otros dos genotipos después de 6 semanas o 4 meses de tratamiento con clozapina (40; 26).

En un estudio en el cual 55 pacientes con esquizofrenia refractaria fueron reclutados, se encontró que los portadores de G/G tuvieron un aumento de peso significativo que los portadores del alelo A durante 8 años de tratamiento con clozapina. Sin embargo, el tamaño de la muestra fue pequeño y solo 6 portadores de -308 A fueron reclutados (41). En otro estudio no se encontró asociación significativa entre el TNF- α -308 G>A y tratamiento con clozapina, risperidona y olanzapina, y aumento de peso en 500 pacientes con diagnóstico de esquizofrenia (42)

En un estudio, Kluge y cols. (25) mostraron que en tratamiento con olanzapina y clozapina, el nivel de TNF- α incrementó junto con el IMC. La temprana activación del sistema de TNF- α observada en el estudio también involucra un rol causal en aumento de peso.

CAPÍTULO 2: PROTOCOLO DE INVESTIGACIÓN

JUSTIFICACIÓN

El sobrepeso y la obesidad se han convertido en el factor de riesgo modificable más importante del país. La Encuesta Nacional de Salud y Nutrición 2012 (2) reportó una prevalencia de sobrepeso y obesidad del 71.3% en adultos mexicanos, con una prevalencia ligeramente elevada en las mujeres; ubicando al sobrepeso y obesidad como el factor de riesgo modificable más importante en el país (2)

En la práctica clínica psiquiátrica un grupo de medicamentos ampliamente utilizados son los antipsicóticos, y se ha demostrado que los fármacos incluidos en el grupo de los antipsicóticos atípicos (APA) tienen un riesgo importante de ganancia ponderal y cardiometabólico, y tanto la Food and Drug Administration (FDA) y el Clinical Antipsychotic Trials of Intervention Effectiveness (CATIE) de Estados Unidos indican que los que tienen mayor riesgo son la clozapina, olanzapina, risperidona y quetiapina.

Se han propuesto diversos mecanismos mediante los cuales los antipsicóticos aumentan el riesgo de aumento ponderal y cardiometabólico, uno de los estudiados es la relación que tiene el sistema inmune con dicho aumento de riesgo. La obesidad por si misma puede verse como un estado crónico inflamatorio.

Concerniente al tratamiento con antipsicóticos atípicos, el tratamiento con clozapina incrementó los niveles plasmáticos de marcadores inflamatorios en sujetos con esquizofrenia y directamente incrementó niveles de TNF- α e IL-6 en pacientes medicados crónicamente (21). Un estudio doble ciego comparó el impacto producido en pacientes con administración crónica de clozapina y olanzapina en los niveles plasmáticos de leptina y citocinas (25). En diferentes grados, las citocinas fueron activadas por ambos medicamentos. Los efectos inducidos por clozapina fueron mayores que en sujetos tratados con olanzapina. La IL-6 no se incrementó en tratados con olanzapina; pero en ambos casos, el incremento de leptina y TNF- α se correlacionó positivamente con el IMC.

De los diversos polimorfismos el -308 G>A (rs1800629), localizado en la región del promotor se ha convertido en un candidato de interés en años recientes. Estudios previos han identificado que el alelo -308 A se asoció con una tasa transcripcional mayor al compararse con -308 G (36; 37).

Pérez-Luque y cols. (43) estudiaron en población mexicana la relación entre el polimorfismo -308 G/A y diabetes mellitus y encontraron que este tuvo mayor frecuencia en pacientes con Diabetes Mellitus (DM) y en no diabéticos que tienen antecedentes heredofamiliares (AHF) para Diabetes Mellitus comparados con sujetos no diabéticos sin AHF. Tomando en cuenta estos hallazgos, y el hecho de que en otros estudios se ha encontrado que en sujetos con tasas mayores de

transcripción de genes que codifican para TNF-alfa son propensos a desarrollar obesidad, resistencia a insulina y Diabetes Mellitus 2 (37; 44), se considera que es importante estudiar en población mexicana la relación entre este polimorfismo del gen TNF- α y el cambio ponderal y de IMC, en pacientes bajo tratamiento con antipsicóticos que aumentan el riesgo cardiometabólico. Además, el desarrollo de un perfil genético con un valor predictivo positivo razonable respecto a un efecto adverso medicamentoso puede tener una utilidad inmediata para que los médicos puedan seleccionar un fármaco o una dosis de un fármaco respecto a los cuales el paciente no presenta riesgo de un efecto adverso, o bien decidir las dosis del medicamento más apropiadas para dicho paciente.

En México no existen estudios previos con estas características, y resulta de importancia establecer en nuestra población a los pacientes que se encuentren en mayor riesgo cardiometabólico asociado a la toma de antipsicóticos atípicos (APA). La realización de este estudio puede aportar datos que apoyen a la investigación relacionada con las causas de la alteración metabólica asociada a APA, y de esta forma ampliar la información que pueda ser tomada en cuenta en la toma de decisiones de los antipsicóticos que se indican en la práctica clínica.

En México existe una alta prevalencia de sobrepeso y obesidad junto con sus complicaciones relacionadas tanto agudas como crónicas. Actualmente, en nuestro País se está haciendo un esfuerzo por disminuir estas cifras, las cuales generan una gran carga a la sociedad. Con la realización de este estudio y estudios similares subsecuentes es posible aportar conocimiento que ayude a la disminución de morbilidad por sobrepeso y obesidad.

PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

¿Existe asociación entre el polimorfismo -857 C/T del gen TNF- α y el aumento de peso inducido por antipsicóticos atípicos en pacientes con esquizofrenia y trastornos del espectro?

OBJETIVOS

Objetivo general:

Identificar la posible asociación entre el polimorfismo -857 C/T del gen TNF- α y el aumento de peso en pacientes mexicanos con esquizofrenia y trastornos del espectro que inician tratamiento con antipsicóticos atípicos.

Objetivos específicos:

1. Identificar si existe mayor aumento de peso y de IMC asociado con variantes del polimorfismo -857 C/T del gen TNF- α .
2. Analizar cuál es el antipsicótico atípico (clozapina, olanzapina, quetiapina, risperidona) que se asocia más con el aumento de peso y de IMC en pacientes mexicanos con trastornos psicóticos y su asociación con variantes del polimorfismo -857 C/T.
3. Analizar la relación del aumento de peso inducido por antipsicótico atípico (clozapina, olanzapina, quetiapina, risperidona) con las variables sociodemográficas de la población en estudio
4. Analizar si el aumento de peso e IMC se encuentra relacionado con el tipo de antipsicótico atípico y con el tiempo de tratamiento farmacológico a las 4, 8 y 12 semanas.

TIPO DE ESTUDIO

Se trata de un estudio observacional, longitudinal, descriptivo.

HIPÓTESIS

Existe una asociación entre variantes del polimorfismo -857 C/T del gen TNF- α y aumento de peso e índice de masa corporal en pacientes mexicanos con esquizofrenia y trastornos del espectro que inician tratamiento con clozapina, olanzapina, risperidona o quetiapina.

Hipótesis específica:

1. Pacientes mexicanos con esquizofrenia y trastornos del espectro portadores del alelo de riesgo del polimorfismo -857 C/T del gen del TNF- alfa que inician tratamiento con clozapina, olanzapina, risperidona o quetiapina tendrán un mayor aumento de peso y de IMC comparados con los no portadores.

MATERIAL Y MÉTODOS

SEDE

Instituto Nacional de Psiquiatría "Ramón de la Fuente Muñiz".

POBLACIÓN

Pacientes del Instituto Nacional de Psiquiatría “Ramón de la Fuente Muñiz” que presentan esquizofrenia o trastornos del espectro y que inician tratamiento farmacológico con olanzapina, clozapina, risperidona o quetiapina.

CRITERIOS

- **De inclusión**
 - Pacientes que decidan participar del género masculino o femenino con diagnóstico de trastorno psicótico que inician tratamiento farmacológico con olanzapina, clozapina, risperidona o quetiapina.
 - Mantener un peso estable al menos los 3 últimos meses previos al inicio del estudio (menos del 10% de variación).
 - Pacientes que se encuentren sin tratamiento con antipsicóticos atípicos al menos cuatro semanas previas.
 - Firma de consentimiento bajo información por escrito del paciente y/o familiar responsable.
- **De exclusión**
 - Mujeres con confirmación de embarazo.
 - Diagnóstico de Trastorno Bipolar o Trastorno Esquizoafectivo tipo Bipolar.
- **De eliminación**
 - Efectos adversos que ameriten interrupción o cambio de tratamiento farmacológico (por ejemplo agranulocitosis, reacciones alérgicas, distonía aguda).

TAMAÑO DE LA MUESTRA

Se incluirá un total de 100 pacientes, hombres y mujeres con diagnóstico de esquizofrenia o trastornos del espectro que acudan al servicio de consulta externa, Atención psiquiátrica Continua y Hospitalización del Instituto Nacional de Psiquiatría, que de acuerdo al criterio del médico tratante inician tratamiento farmacológico con olanzapina, clozapina, risperidona o quetiapina y que acepten participar en el estudio.

DEFINICIÓN CONCEPTUAL Y OPERACIONAL DE LAS DISTINTAS VARIABLES

<u>Variable</u>	<u>Naturaleza</u>	<u>Escala de medición</u>	<u>Categoría/clase</u>
Sexo	Catagórica	Nominal	Femenino Masculino
Edad	Cuantitativa discreta	Dimensional	Años
Escolaridad	Cuantitativa discreta	Dimensional	Años de estudio
Ocupación	Catagórica	Nominal	Hogar Estudiante Empleado Desempleado Jubilado
Estado civil	Catagórica	Nominal	Soltero Casado Unión libre Divorciado Viudo
Edad de inicio.	Cuantitativa discreta	Dimensional	Edad de presentación del primer episodio psicótico.
Polimorfismo rs1799724	Catagórica	Dicotómica	Presente o ausente
Índice de Masa Corporal	Cuantitativa continua	Dimensional	Kg/m ²
Peso	Cuantitativa continua	Dimensional	Kilogramos
Antipsicótico	Cualitativa	Nominal	Olanzapina Clozapina Quetiapina Risperidona

OBTENCIÓN DE MUESTRA Y PROCEDIMIENTOS

Para llevar a cabo este proyecto de investigación se llevará a cabo el reclutamiento de pacientes de los servicios de consulta externa, atención psiquiátrica continua y hospitalización de Instituto Nacional de Psiquiatría Ramón de la Fuente Muñiz que tengan diagnóstico de esquizofrenia o trastornos del espectro que cumplan con los criterios de inclusión. Posterior a que su médico tratante en los servicios previamente mencionados haya valorado al paciente y haya iniciado tratamiento farmacológico se informará con detalle al paciente y/o familiar responsable acerca de los objetivos y procedimiento que se llevarán a cabo para la realización del estudio junto con la entrega del consentimiento informado el cual deberá ser firmado.

Se proseguirá a realizar la medición y registro de peso, talla e IMC del paciente y se tomará una muestra sanguínea para realización del estudio genético. También, se obtendrán las variables como: edad de inicio de primer trastorno psicótico, estado civil, escolaridad y situación laboral. Después del registro basal de peso, talla e IMC, se registrarán nuevamente estas mediciones a las cuatro, ocho y doce semanas, corroborando siempre de que el paciente haya tenido apego al tratamiento.

Todos los datos que se recolecten se registrarán en formatos realizados para este estudio, para asegurar la correcta captura y posterior análisis de datos.

Análisis Genético

1- Extracción de ADN genómico.

Se obtendrá el ADN mediante el uso del kit de extracción Genomic DNA purification de Fermentas a partir de 5 ml de sangre periférica.

2- Análisis del polimorfismo -857 C/T (rs1799724) del gen TNF- α .

La genotipificación de la región se realizará mediante el método de discriminación alélica con sondas TaqMan. El volumen final de la reacción será de 5 ml y contendrá las siguientes condiciones de reacción: 20 ng of genomic DNA, 2.5 μ L de TaqMan Master Mix, y 0.125 μ L de 20x de las sondas "Assay made to order", ensayo C__7514879_10. La amplificación será llevada a cabo con el equipo 7500 real time PCR system con el programa SDS v2.1 (Applied Biosystems). El análisis mediante discriminación alélica será llevada a cabo mediante la identificación estandarizada de cada uno de los genotipos para cada región analizada.

Análisis Estadístico

Para la descripción de características clínicas y demográficas entre grupos diagnósticos, se utilizarán frecuencias y porcentajes para las variables categóricas, y medias y desviación estándar (D.E.) para las variables continuas.

Como pruebas de hipótesis en la comparación de los distintos grupos se utilizará la Chi Cuadrada (χ^2) para contrastes categóricos y la t de Student para contrastes continuos.

Los genotipos serán analizados mediante la prueba de χ^2 en tablas de contingencia de 2x2 y 2x3, utilizando el programa estadístico Tadpole versión 1.2.

Recursos humanos.

Médico residente, asesor teórico y metodológico, personal de laboratorio.

Recursos Materiales.

Las consultas de valoración que formen parte del protocolo no tendrán costo para el paciente. Se pedirá que el nivel socioeconómico de este estudio sea reducido a nivel uno para los pacientes que acepten participar en el protocolo. Los estudios genéticos y de los niveles de la citocina no tendrán costo para el paciente. Respecto al tratamiento farmacológico, actualmente se cuenta con la donación del medicamento con el fin de proporcionar el tratamiento a los pacientes en forma gratuita durante el periodo del estudio.

Consideraciones Éticas

Se tratará de un estudio con riesgo mínimo, que acorde con el reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud incluye: estudios prospectivos que emplean procedimientos comunes en exámenes físicos o psicológicos de diagnósticos o tratamiento rutinarios, entre los que se consideran: pesar al sujeto, pruebas de agudeza auditiva; electrocardiograma, termografía, colección de excretas y secreciones externas, obtención de placenta durante el parto, colección de líquido amniótico al romperse las membranas, obtención de saliva, dientes deciduales y dientes permanentes extraídos por indicación terapéutica, placa dental y cálculos removidos por procedimiento profilácticos no invasores, corte de pelo y uñas sin causar desfiguración, extracción de sangre por punción venosa en adultos en buen estado de salud, con frecuencia máxima de dos veces a la semana y volumen máximo de 450 ml. en dos meses, excepto durante el embarazo, ejercicio moderado en voluntarios sanos, pruebas psicológicas a individuos o grupos en los que no se manipulará la conducta del sujeto,

investigación con medicamentos de uso común, amplio margen terapéutico, autorizados para su venta, empleando las indicaciones, dosis y vías de administración establecidas.

Para el presente estudio se tomarán muestras de sangre venosa. La posibilidad de complicaciones relacionadas a este procedimiento es mínima. La quetiapina, olanzapina, clozapina y risperidona han sido utilizadas previamente en pacientes con diagnóstico de trastorno psicótico, y los efectos adversos más comúnmente reportados son:

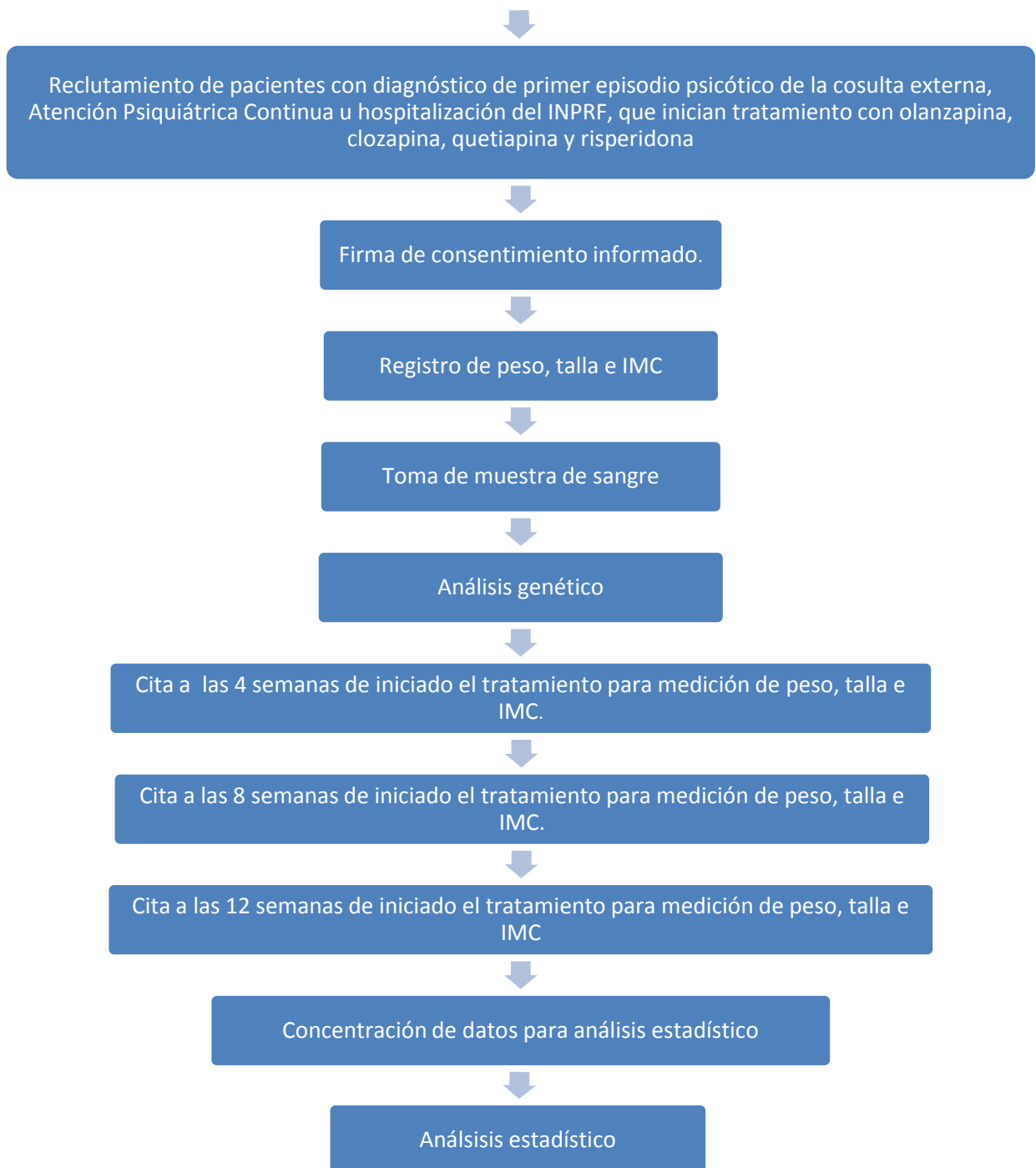
- Risperidona puede causar mareo, sedación, aumento de peso e hipotensión. Existe la posibilidad de efectos motores y elevación de prolactina a altas dosis. Los efectos adversos más importantes son hiperglucemia, Eventos cerebrovasculares, convulsiones y síndrome neuroléptico maligno.
- Quetiapina puede causar mareo, sedación, aumento de peso, hipotensión, boca seca, constipación y sedación. Es raro que cause efectos adversos motores. Los efectos adversos más importantes son hiperglucemia, Síndrome neuroléptico maligno (raro), convulsiones (raro), eventos cerebrovasculares en pacientes mayores de edad con demencia asociada a psicosis.
- Olanzapina puede causar mareo, sedación, boca seca, dispepsia, aumento de peso, edema periférico, dolor articular, taquicardia, hipotensión ortostática, disquinesia tardía (raro), rash (raro). Los efectos adversos de mayor importancia son hiperglucemia, síndrome neuroléptico maligno (raro), convulsiones (raro), eventos cerebrovasculares en pacientes mayores de edad con psicosis relacionada con demencia.
- Clozapina puede causar mareo, sedación, cefalea, taquicardia, hipotensión, náusea, constipación, boca seca, aumento de peso, discinesia tardía (raro). Los efectos adversos más importantes son hiperglucemia, agranulocitosis, convulsiones (riesgo aumenta con dosis), síndrome neuroléptico maligno, embolismo pulmonar, miocarditis, eventos cerebrovasculares en pacientes mayores de edad con psicosis relacionada a demencia.

Se dará información con respecto a los efectos secundarios, en las entrevistas subsecuentes, se interrogará propositivamente con respecto a posibles efectos secundarios asociados con el uso del medicamento, el paciente también contará con los números telefónicos para contactar al investigador y se le informara sobre el horario de atención del servicio de APC de nuestra institución para recibir atención ante cualquier eventualidad. Los efectos adversos que se presentan con mayor frecuencia no ponen en riesgo al paciente de secuelas graves, y en el caso de los efectos adversos de mayor importancia se presentan raramente. En el caso de clozapina que cuenta con efectos adversos que podrían poner en riesgo la vida se realizará un seguimiento de cerca del paciente de acuerdo a las guías de tratamiento con antipsicóticos. Para la medición de las variables antropométricas no está implicado ningún riesgo para el paciente.

Antes del ingreso a este proyecto de investigación el paciente habrán leído y discutido con el investigador clínico el documento de consentimiento informado. Este documento, a su vez deberá ser firmado, haciéndoles entrega de una copia, en tanto que una copia adicional será anexada al

expediente clínico. Durante toda la investigación se omitirán en las bases de datos los nombres de los pacientes, estos serán asignados a un código secuencial para los análisis estadísticos. El material genético de aquellos pacientes que por cualquier razón sean excluidos del protocolo será destruido.

PROCEDIMIENTO



CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES

Entrega de protocolo	Enero del 2014
Comité de Ética en Investigación.	A partir de que el protocolo sea aceptado
Captura de pacientes	Marzo a Diciembre del 2014
Toma de muestras sanguíneas y citas subsecuentes a las 4, 8 y 12 semanas para registro de peso talla e IMC	Marzo a Diciembre del 2014
Entrega de primer avance	Junio del 2014
Entrega de segundo avance	Septiembre del 2014
Entrega de tercer avance	Diciembre del 2014
Análisis de resultados	Enero a marzo del 2015
Entrega de cuarto avance	Marzo del 2015
Entrega de tesis terminada	Finales de Marzo del 2015.
Entrega de Tesis impresa	Junio del 2015.

CAPÍTULO 3: RESULTADOS

Resultados sociodemográficos

La muestra de pacientes con Diagnóstico de Esquizofrenia inicial fue de 78, de los cuales terminaron el seguimiento 65 pacientes. La edad promedio de los pacientes fue de 30.62 ± 9.87 años y el 61.5% fueron del sexo masculino y el 38.5% femenino. Los resultados de las características sociodemográficas se muestran en la tabla 1.

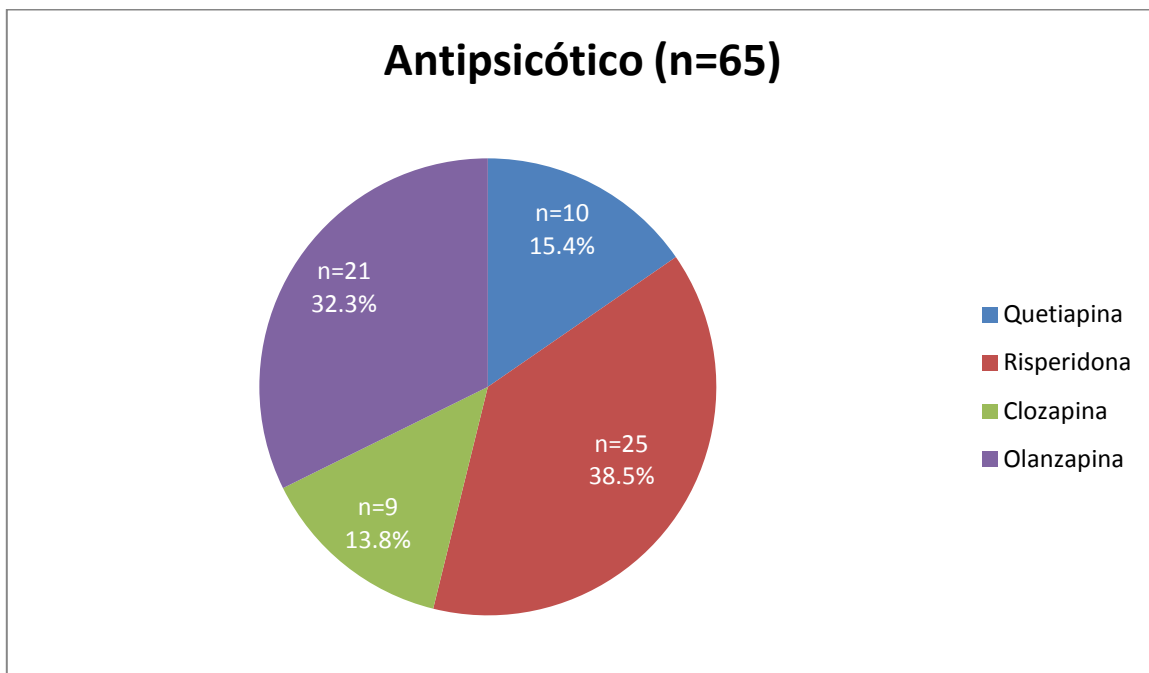
Tabla 1. Características sociodemográficas de la muestra

Características sociodemográficas		n (%)
Sexo	Femenino	25 (38.5%)
	Masculino	40 (61.5%)
Estado civil	Soltero	52 (80%)
	Divorciado/Separado	4 (6.2%)
	Casado/Unión Libre	8 (12.3%)
	Viudo	1 (1.5%)
Ocupación	Ninguna	37 (56.9%)
	Estudiante	12 (18.5%)
	Hogar	8 (12.3%)
	Empleo remunerado	8 (12.3%)
Edad (promedio \pm DE)	Total	30.62 ± 9.87 años
	Masculino	28.80 ± 9.71 años
	Femenino	33.52 ± 9.87 años
Edad de inicio (promedio \pm DE)	Total	23.31 ± 5.80 años
	Masculino	20.83 ± 3.16 años
	Femenino	27.28 ± 6.85 años
Edad de diagnóstico (promedio \pm DE)	Total	26.06 ± 6.49 años
	Masculino	23.65 ± 4.41 años
	Femenino	29.92 ± 7.44 años
IMC basal (promedio \pmDE)	Total	26.51 (± 3.29)
	Masculino	26.61 (± 2.90)
	Femenino	26.36 (± 3.91)
Peso basal (promedio \pmDE)	Total	71.99 (± 11.23)
	Masculino	76.22 (± 9.72)
	Femenino	65.24 (± 10.29)

Antipsicóticos empleados

Los 65 pacientes fueron tratados con antipsicóticos atípicos a lo largo de su seguimiento. El 15.4% de los pacientes recibieron quetiapina, 38.5% risperidona, 13.8% clozapina y 32.3% olanzapina. En la gráfica 1 se ilustran estos datos.

Gráfica 1. Número y frecuencia de antipsicótico empleado en pacientes



Comparación de frecuencias de genotipos y alelos entre casos y controles del polimorfismo -857 C/T del gen del TNF α .

Los grupos de casos y controles se encontraron en equilibrio de Hardy-Weinberg ($p > 0.05$). En la tabla 2 se presentan las frecuencias de alelos y genotipos. En el grupo de casos el 55% de los pacientes fue homocigoto CC, el 40% heterocigoto y el 5% homocigoto TT.

Tabla 2. Frecuencia de genotipos y alelos del polimorfismo -857 C/T del gen TNF α en pacientes mexicanos con esquizofrenia y controles sanos.

Grupo	Frecuencia de Genotipos			Frecuencia de Alelos	
	CC	CT	TT	C	T
Casos (n=65)	36 (0.55)	26 (0.40)	3 (0.05)	98 (0.75)	32 (0.25)
Controles (n=219)	144 (0.66)	63 (0.29)	12 (0.05)	351 (0.80)	87 (0.20)
X²=2.85, gl=2, p=0.239				X²=1.32, gl=1, p=0.248	

Casos: EH-W: X²=0.39, p=0.53

Controles: EH-W: X²=0.87, p=0.35

Resultados de ganancia de peso y genotipo

De acuerdo a estudios previos (43,46) se definió ganancia de peso como un incremento mayor al 7% del peso basal durante el tratamiento. El 53.84% (n=35) no tuvo ganancia de peso y el 46.16% (n=30) presentó ganancia de peso. En la tabla 3 se muestra la frecuencia de genotipos en relación a la ganancia y no ganancia de peso.

Tabla 3. Frecuencia de genotipo de pacientes con y sin aumento de peso

	Genotipo n(frecuencia)			X ²	p
	CC	CT	TT		
Sin ganancia de peso (n=35)	19 (0.54)	14 (0.41)	2 (0.05)	0.53	0.92
Ganancia de peso (n=30)	17 (0.57)	12 (0.40)	1 (0.03)		

Del total de los pacientes que presentaron ganancia de peso, el 57% eran portadores del genotipo CC, 40% CT y 3% TT. No hubo diferencias estadísticamente significativa entre grupos de ganancia de peso y de no ganancia.

En la tabla 4 se presenta el promedio de IMC inicial y final de los pacientes con ganancia de peso de acuerdo a genotipo. No hubo diferencia estadísticamente significativa.

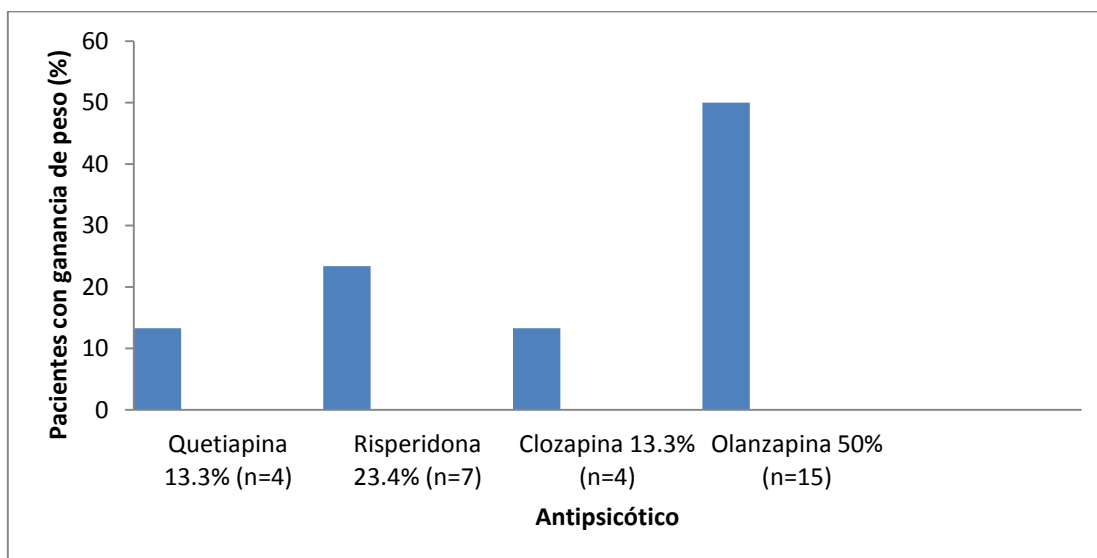
Tabla 4. Genotipo de pacientes con aumento de peso. Promedio inicial y final de IMC

	Genotipo de pacientes con ganancia de peso			F	p
	CC (n=17)	CT (n=12)	TT (n=1)		
IMC inicial promedio (±DE)	26.78 (± 3.72)	24.85 (± 3.93)	23.01	1.19	0.31
IMC final promedio (±DE)	29.56 (± 3.76)	27.82 (± 4.01)	25.50	1.06	0.35

Resultados de ganancia de peso y antipsicótico empleado

Del total de pacientes que presentaron ganancia de peso el 13.3% tuvo tratamiento con quetiapina, 23.4% risperidona, clozapina 13.3% y el 50% con olanzapina. En la gráfica 2 se representan estos datos.

Gráfica 2. Pacientes con ganancia de peso y antipsicótico empleado



No se encontró relación estadísticamente significativa entre antipsicótico empleado y genotipo. Ver tabla 5.

Tabla 5. Genotipo de pacientes con ganancia de peso y antipsicótico empleado

Antipsicótico	Genotipo			F	p
	CC	CT	TT		
Quetiapina (n=4)	3 (0.75)	1 (0.25)	0	1.50	0.23
Risperidona (n=7)	4 (0.57)	3 (0.43)	0		
Clozapina (n=4)	1 (0.25)	2 (0.50)	1 (0.25)		
Olanzapina (n=15)	9 (0.60)	6 (0.40)	0		

Resultados por sexo.

Entre las mujeres con ganancia de peso no hubo diferencias estadísticamente significativas entre antipsicótico empleado y aumento de IMC a la semana 4, 8 y 12 de seguimiento. Ver tabla 6

Tabla 6. Relación de antipsicótico empleado y aumento de IMC en mujeres con ganancia de peso

Antipsicótico	Mujeres con ganancia de peso (n=11)		
	Aumento IMC semana 4	Aumento IMC semana 8	Aumento IMC semana 12
Quetiapina (n=2)	0.15(0.02)	0.93(0.43)	2.30(0.39)
Risperidona (n=3)	0.48(0.11)	1.20(0.39)	2.06(0.25)
Clozapina (n=0)			
Olanzapina (n=6)	0.95(0.64)	1.96(0.96)	3.79(1.52)
F	2.09	1.66	2.48
p	0.18	0.24	0.14

En el grupo de hombres con ganancia de peso no hubo diferencias estadísticamente significativas entre antipsicótico empleado y aumento de IMC a la semana 4, 8 y 12 de seguimiento. Ver tabla 7

Tabla 7. Relación de antipsicótico empleado y aumento de IMC en hombres con ganancia de peso

	Hombres con ganancia de peso (n=19)		
Antipsicótico	Aumento IMC semana 4	Aumento IMC semana 8	Aumento IMC semana 12
Quetiapina (n=5)	0.75 (±0.48)	1.57 (±0.82)	2.46(±0.96)
Risperidona (n=17)	1.09 (±1.08)	2.13 (±1.28)	2.69(±0.63)
Clozapina (n=6)	.82 (±0.24)	1.75 (±0.79)	2.72(±0.67)
Olanzapina (n=12)	1.12 (±1.06)	1.89 (±0.87)	2.78(±0.74)
F	0.15	0.19	0.11
p	0.92	0.89	0.95

Resultados de registro de peso e IMC y antipsicótico empleado

Al relacionar el antipsicótico empleado y el aumento de peso y de IMC a la semana 12, el incremento de ambos fue mayor con olanzapina de forma significativamente estadística. Tabla 8 y 9.

Tabla 8 . Antipsicótico empleado y promedio de peso inicial y final en todos los pacientes

	Quetiapina (n=10)	Risperidona (n=25)	Clozapina (n=9)	Olanzapina (n=21)	F	p
Peso inicial kg (promedio ±DE)	72.5 (±7.32)	72.91 (±11.72)	71.91(±7.68)	70.70(±13.73)	0.14	0.93
Peso final kg (promedio ± DE)	76.54 (±8.19)	76.61 (±12.56)	77.22(±7.96)	77.73(±12.65)	0.04	0.98
Aumento de peso kg (promedio ± DE)	4.04 (±2.49)	3.70 (±2.60)	5.31(±2.43)	7.02(±3.20)	5.95	0.001

Tabla 9. Antipsicótico empleado y promedio de IMC inicial y final en todos los pacientes

	Quetiapina (n=10)	Risperidona (n=25)	Clozapina (n=9)	Olanzapina (n=21)	F	p
IMC inicial (promedio ± DE)	26.25 (± 3.32)	26.83 (±3.26)	26.35 (±2.04)	26.34 (±3.89)	0.11	0.94
IMC final (promedio ± DE)	27.75 (± 3.65)	28.17 (±3.57)	28.31 (±2.17)	29.04 (±3.52)	0.40	0.75
Aumento de IMC (promedio ± DE)	1.50 (±0.87)	1.34 (±0.94)	1.96 (±0.87)	2.69 (±1.28)	6.87	0.000

Resultados de pacientes por antipsicótico empleado y registros de peso e IMC a las 4, 8 y 12 semanas

Al relacionar cambio de IMC que se daba cada 4 semanas, los mayores aumentos fueron con olanzapina de forma estadísticamente significativa. Ver tabla 10

Tabla 10. Pacientes por antipsicótico y aumento de IMC a la semana 4, 8 y 12

	Total de pacientes (n=65)		
	Aumento de IMC semana 4	Aumento de IMC semana 8	Aumento de IMC semana 12
Olanzapina (n=21)	0.86 (0.81)	1.57 (0.93)	2.69 (1.28)
Risperidona (n=25)	0.47 (0.55)	0.85 (0.90)	1.34 (0.94)
Clozapina (n=9)	0.55 (0.30)	1.12 (0.77)	1.96 (0.87)
Quetiapina (n=10)	0.26 (0.43)	0.74 (0.70)	1.50 (0.87)
F	2.60	3.08	6.87
p	0.06	0.03	0.00

En el subgrupo de pacientes con ganancia de peso el mayor aumento de IMC en cada medición fue con olanzapina. Ver tabla 11.

Tabla 11. Aumento de IMC en pacientes con ganancia de peso y antipsicótico empleado a la semana 4,8 y 12

	Pacientes con ganancia de peso (n=30)		
Antipsicótico	Aumento de IMC semana 4	Aumento de IMC semana 8	Aumento de IMC semana 12
Quetiapina (n=10)	0.26(0.43)	0.74(0.70)	1.50(0.87)
Risperidona (n=25)	0.47(0.55)	0.85(0.96)	1.34(0.94)
Clozapina (n=9)	0.55(0.30)	1.12(0.77)	1.96(0.87)
Olanzapina (n=21)	0.86(0.81)	1.57(0.93)	2.69(1.28)
F	2.60	3.08	6.87
p	0.60	0.34	<0.01

DISCUSIÓN

La esquizofrenia es un padecimiento crónico que habitualmente inicia en la adolescencia o edad adulta temprana (46,47), esto concuerda con los datos que se obtuvieron de los pacientes en este estudio, quienes tuvieron un promedio de edad de inicio del padecimiento de 23.31 ± 5.80 años.

La edad de inicio de este padecimiento, sus características clínicas y la cronicidad que va acompañada de recaídas se ve reflejada en las dificultades sociales que los pacientes tienen en su vida. Las dificultades sociales que viven se pueden ver reflejadas en nuestra muestra de estudio, ya que el 80% de los pacientes tenían estado civil soltero y 56.9 % reportaron que no tenían ocupación.

La población del presente estudio tuvo IMC basal de 26.51 ± 3.29 y un IMC final de 28.40 ± 3.37 . Estos datos indican que en toda la población estudiada hubo un aumento de IMC de 1.89 ± 1.18 . Es importante destacar que el 67.7% (n=44) de los pacientes al inicio de su seguimiento se encontraba en sobrepeso u obesidad, lo cual concuerda con las altas tasas de prevalencia que existe en población mexicana (2). En cuanto a los datos recolectados por peso, el promedio basal fue 71.99 kg, y a las 12 semanas de 77.05 kg, con un aumento de peso de 5.05 kg. Este promedio de aumento de peso es mayor al 7%, por lo que concuerda con la definición usada en este estudio para ganancia de peso.

Los resultados relacionados con el aumento de peso concuerdan con la literatura que indica que el grupo de los antipsicóticos atípicos se relacionan con aumento ponderal en pacientes con esquizofrenia (12,31). En este estudio se emplearon cuatro antipsicóticos atípicos: quetiapina, risperidona, clozapina y olanzapina. El más utilizado fue risperidona (38.5%), seguido de olanzapina (32.3%), quetiapina (15.4%) y clozapina (13.8%).

Con todos los antipsicóticos hubo incremento de peso y de IMC aunque en diferente magnitud. Olanzapina fue el fármaco que se relacionó de forma estadísticamente significativa con mayor incremento de IMC y peso al final del seguimiento (2.69 ± 1.28 y $7.02 \text{ kg} \pm 3.20 \text{ kg}$ respectivamente). Fue seguido de clozapina con incremento de IMC de $1.96 (\pm 0.87)$ y de peso de $5.31 \text{ kg} (\pm 2.43 \text{ Kg})$. En orden del aumento, les siguió risperidona y al final quetiapina (Ver tablas 8 y 9).

Los datos mencionados son similares a los que se presentó en un metaanálisis en el que los paciente tuvieron al menos 10 semanas de tratamiento; clozapina produjo un aumento de peso de 4.45 kg, olanzapina 4.15 kg y risperidona 2.1 kg (32). Los resultados obtenidos en el presente estudio también concuerdan con el riesgo metabólico que se les ha asignado en el que se considera de alto riesgo a clozapina y olanzapina y de moderado riesgo a risperidona y quetiapina, entre otros (12).

En la muestra estudiada el 46.16% de los pacientes presentó ganancia de peso de acuerdo a la definición empleada, en la que el incremento ponderal debe ser del 7% o más del peso basal. Esta cifra es mayor a la reportada por Huang y cols en el 2011 (42), que fue de 37.8%, aunque la metodología de ese estudio fue distinta ya que se trataba de pacientes con tratamiento crónico y no incluyó a pacientes tratados con quetiapina.

En el presente estudio no obtuvimos una asociación entre el aumento de peso en pacientes mexicanos con esquizofrenia tratados con antipsicóticos atípicos y variantes del polimorfismo -857 C/T del gen del TNF-alfa. Se realizó una búsqueda extensa, pero no se encontraron estudios buscando dicha asociación, los estudios existentes que involucran al TNF- alfa se han hecho con el polimorfismo 308 G/A, y los resultados han sido variados en cuanto a su relación con el aumento de peso por antipsicóticos atípicos (39,40,41,42).

A pesar de que no se encontró una asociación estadísticamente significativa entre variantes del gen del TNF- α – 857 C/T y aumento de peso por antipsicóticos atípicos, no se descarta que ésta exista, ya que la muestra estudiada fue pequeña (n=65). El gen del TNF- α continua siendo un gen de interés en el aumento de peso por antipsicóticos atípicos por su ya confirmada asociación en la obesidad y resistencia a la insulina.

CONCLUSIONES

1. No se encontró asociación entre mayor aumento de peso y de IMC con variantes alélicas del polimorfismo -857 C/T del gen TNF- α .
2. El antipsicótico que se asoció con mayor aumento de peso y de IMC fue olanzapina, pero no se encontró asociación con variantes del polimorfismo -857 C/T del gen del TNF- α .
3. No se encontró relación entre antipsicótico utilizado con el aumento de IMC al compararse entre sexos.
4. Se encontró asociación entre el tipo de antipsicótico atípico empleado y el aumento de IMC y peso a las 4, 8 y 12 semanas de seguimiento en la población general, siendo olanzapina el de mayor incremento.
5. Dentro del subgrupo con ganancia de peso no se encontró asociación significativa de mayor aumento de IMC por antipsicótico.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Kasper D, Braunwald E. Harrison Principios de Medicina Interna. 17ª ed. Vol 1. McGraw-Hill Interamericana; 2008:473-479
2. Barquera S, Campos-Nonato I. Prevalencia de obesidad en adultos mexicanos, ENSANUT 2012. Salud Pública de México 2013; 55 (2):151-160.
3. Sanchez-Castillo CP, Velazquez-Monroy O, Berber A, Lara-Esqueda A, Tapia-Conyer R, James WP. Anthropometric cutoff points for predicting chronic diseases in the Mexican National Health Survey 2000. *Obes Res* 2003;11(3):442-451.
4. Olaiz G, Rivera-Dommarco J, Shamah T, Rojas R, Villalpando S, Hernández M. Encuesta Nacional de Salud y Nutrición 2006. Cuernavaca, Mexico: Instituto Nacional de Salud Pública 2006.
5. Abbas A, Pillai S. Inmunología celular y molecular. 7ª ed. Elsevier Saunders 2012; 76-77.
6. Zimmermann U, Kraus T, Himmerich H, Schuld A. Epidemiology, implications and mechanisms underlying drug-induced weight gain in psychiatric patients. *J Psychiatr Res* 2003;37:193-220
7. Coccorello R, Moles A. Potential mechanisms of atypical antipsychotic-induced metabolic derangement: Clues for understanding obesity and novel drug design. *Pharmacology & therapeutics* 2010; 127:210-251.
8. Hotamisligil GS, Shargill NS, Spiegelman BM. Adipose expression of tumor necrosis factor- α : direct role in obesity-linked insulin resistance, *Science* 1993;259:87–91.
9. Hotamisligil GS, Arner P, Caro JF, Atkinson RL, Spiegelman BM. Increased adipose tissue expression of tumor necrosis factor- α in human obesity and insulin resistance. *J. Clin. Invest.* 1995;95:2409–2415.
10. Kern PA, Saghizadeh M, Ong JM, Bosch RJ, Deem R, Simsolo RB. The expression of tumor necrosis factor in human adipose tissue. Regulation by obesity, weight loss, and relationship to lipoprotein lipase. *J. Clin. Invest.* 1995; 95:2111–2119.
11. Kras KM, Hausman D, Martin RJ. Tumor necrosis factor- α stimulates cell proliferation in adipose tissue-derived stromal-vascular cell culture: promotion of adipose tissue expansion by paracrine growth factors. *Obes. Res.* 2000;8:186–193.
12. Stahl S., Bases neurocientíficas y aplicaciones prácticas Psicofarmacología de Stahl. 3ª ed. Aula médica formación en salud, 2008:328-396.
13. Ferno, J., Vik-Mo, A.O., Jassmin, G., Havik, B., Berge, K., Skrede, S., 2009. Acute clozapine exposure in vivo induces lipid accumulation and marked sequential changes in expression of SREBP, PPAR, and LXR target genes in rat liver. *Psychopharmacology (Berl)* 203, 73-84.

14. Minet-Ringuet, J., Even, P.C., Valet, P., Carpéne, C., Visentin, V., Prevot, D. 2007. Alterations of lipid metabolism and gene expression in rat adipocytes during chronic olanzapine treatment. *Mol. Psychiatry* 12, 562-571.
15. Raeder, M.B., Ferno J., Vik-Mo, A.O., Steen, V.M., 2006. SREBP activation by antipsychotic and antidepressant drug in cultured human liver cells: relevance for metabolic side-effects? *Mol. Cell Biochem.* 289, 167-173.
16. Vestri Gaal, L.F., Maianu, L., Moellering, D.R., Garvey, W.T., 2007. Atypical antipsychotic drugs directly impair insulin action in adipocytes: effects on glucose transport, lipogenesis, and antilipolysis. *Neuropsychopharmacology* 32, 765-772.
17. Yang, L.H., Chen, T.M., Yu, S.T., Chen, Y.H., 2007. Olanzapine induces SREBP-1-related adipogenesis in 3T3-L1 cells. *Pharmacol. Res.* 56, 202-208.
18. Smith U. Impaired insulin signaling and action occur in fat cells long before glucose intolerance-is insulin resistance initiated in the adipose tissue? *Int J Obes Relat Metab Disord*; 26:897-904
19. Pickup C. Inflammation and activated innate immunity in the pathogenesis of type 2 diabetes. *Diab Care* 2004; 27:813-823.
20. Kern PA, Di Gregorio GB, Lu T, Rassouli N. Adiponectin expression from human adipose tissue: relation to obesity, insulin resistance, and tumor necrosis factor-alpha expression. *Diabetes* 2003; 52:1779-1885
21. Pollmacher T, Hinze-Selch D, Mullington J. Effects of clozapine on plasma cytokine and soluble cytokine receptor levels. *J Clin Psychopharmacol* 1996; 16:403-409.
22. Birkas Kovats D, Palik E, Faludi G, Cseh K. Possible connection between ghrelin, resistin and TNF.alpha levels and the metabolic syndrome caused by atypical antipsychotics. *Neuropsychopharmacol Hung* 2005; 7:132-137
23. Steppan C , Bailey S T, Bhat S, Brown E J, Banerjee R, Wright CM. The hormone resistin links obesity to diabetes. *Nature* 2001; 409:307-312.
24. Pérez-Iglesias R, Vázquez-Barquero J.L, Amado J.A, Berja A, García-Unzueta M.T, Pelayo-Terán J.M. Effect of antipsychotics on peptides involved in energy balance in drug-naive psychotic patients after 1 year of treatment. *J Clin Psychopharmacol* 2008; 28:289-295.
25. Kluge M, Schuld A, Schacht A, Himmerich H, Dalal MA, Wehmeier PM. Effects of clozapine and olanzapine on cytokine systems are closely linked to weight gain and drug-induced fever. *Psychoneuroendocrinology* 2009; 34:118-128.
26. Uysal KT, Wiesbrock SM, Hostamisligil MW. Protection from obesity-induced insulin resistance in mice lacking TNF-alpha function. *Nature* 1997;389:610-614.
27. Hinze- Selch D, Deuschle M, Weber B, Heuser I, Pollmächer T. Effect of coadministration of clozapine and fluvoxamine versus clozapine monotherapy on blood cell counts, plasma levels of cytokines and body weight. *Psychopharmacology* 2000; 149:163-169.
28. Zhu, C.B., Bakely, R.D. & Hewlett, W.A. The proinflammatory cytokines interleukin-1beta and tumor necrosis factor-alpha activate serotonin transporters. *Neuropsychopharmacology* 2006; 31:2121-2131.
29. Wichers M, et al. The psychoneuroimmuno-pathophysiology of cytokine –induced depression in humans. *Int J Neuropsychopharmacol* 2002; 5:375-388.

30. Tan, W., Fan, H., Yu, P.H. Induction of subcutaneous adipose proliferation by olanzapine in rodents, *Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry* 2010; 34: 1098-1103.
31. Consensus Development Conference on antipsychotic drugs and obesity and diabetes. *Diabet. Care* 27, 596-601.
32. Allison DB, Mentore J, Chandler L. Antipsychotic-Induced Weight Gain: A Comprehensive Research Synthesis. *Am J Psychiatry* 1999; 156:1686-1696
33. Zai J, Muller DJ, Volavka J, Czobor P, Lieberman JA, Meltzer HY, Kennedy JL. Family and case-control association study of the tumor necrosis factor-alpha (TNF-alpha) gene with schizophrenia and response to antipsychotic medication. *Psychopharmacology* 2006; 188: 171-182
34. Herrmann, S.-M., Ricard, S., Nicaud, V., Mallet, C., Arveiler, D., Evans, A., Ruidavets, J.-B., Luc, G., Bara, L., Parra, H.-J., Poirier, O., Cambien, F. Polymorphisms of the tumour necrosis factor-alpha gene, coronary heart disease and obesity. *Europ. J. Clin. Invest.* 28: 59-66, 1998.
35. Mekinian A., Tamouza, R., Pavy, S. Functional study of TNF-alpha promoter polymorphisms: literature review and meta-analysis. *Eur. Cytokine Netw.* 2011; 22: 88-102
36. Abraham LJ, Kroeger KM. Impact of the -308 TNF promoter polymorphism on the transcriptional regulation of the TNF gene: relevance to disease. *J. Leukoc. Biol*; 66:562-566.
37. Wilson AG, Symons JA, McDowell TL, McDevitt HO, Duff GW. Effects of a polymorphism in the human tumor necrosis factor alpha promoter on transcriptional activation. *Proc Natl Acad Sci USA* 1997; 94:3195-9.
38. Shirts BH, Bamne M, Kim JJ, Talkowski M, Wood J, Yolken R, Nimgaonkar VL. A comprehensive genetic association and functional study of TNF in schizophrenia risk. *Schizophr. Res.* 2006; 83:7-13.
39. Basile V S, Masellis M, McIntyre R S, Meltzer H, Lieberman J, Kennedy J. Genetic dissection of atypical antipsychotic-induced weight gain: novel preliminary data on the pharmacogenetic puzzle. *J. Clin. Psychiatry* 2001; 23 (62):45-66.
40. Tsai S J, Hong C J, Yu Y W, Lin C H, Liu L L. No association of tumor necrosis factor alpha gene polymorphisms with schizophrenia or response to clozapine. *Schizophr* 2003; 65:27-32.
41. Wang Y C, Bai Y M, Chen J Y, Lin C.C, Lai I C, Liou Y J. Genetic association between TNF-alpha -308 G>A polymorphism and longitudinal weight change during clozapine treatment. *Psychopharmacol* 2010; 25:303-309.
42. Huang H, Wang Y. TNF-alpha -308 G>A polymorphism and weight gain in patients with schizophrenia under long-term clozapine, risperidone or olanzapine treatment. *Neuroscience letters*; 2011; 504:277-280.
43. Pérez-Luque E, Malacara JM, Garay-Sevilla ME, Fajardo ME. Association of the TNF-alpha -308 G/A with family history of type 2 diabetes mellitus in a Mexican population. *Clinical Biochemistry* 2012; 45:12-15

44. Fernández-Real JM, Gutiérrez C, Ricart W. The -308 tumor necrosis factor- a promoter polymorphism influences the relationship among insulin resistance, percent body fat, and increased serum leptin levels. *Diabetes* 1997;46:1468-1472
45. Bustillo J.R., Buchanan R.W, Irish D. Differential effect of clozapine on weight: a controlled study. *Am. J. Psychiatry* 1996; 153: 817-819.
46. Gross G., The onset of schizophrenia. *Schizophr. Res.* 1997; 28: 187-198
47. Hafner H., Van der Heiden W. Causes and consequences of the gender differences in age of onset of schizophrenia. *Schizophr. Bull.* 1998; 24: 99-113