

**INSTITUTO DE SERVICIOS DE SALUD PUBLICA DEL ESTADO DE
BAJA CALIFORNIA
DIRECCIÓN DE ENSEÑANZA Y VINCULACIÓN
HOSPITAL GENERAL DE TIJUANA
DEPARTAMENTO DE ENSEÑANZA E INVESTIGACIÓN.**



Título de investigación.

**“ESTUDIO METABÓLICO EN PACIENTES CON TRATAMIENTO
ANTIPSICÓTICO EN EL HOSPITAL DE SALUD MENTAL DE TIJUANA.”**

Trabajo Terminal para obtener el Diploma de Especialidad en:

MEDICINA INTEGRADA.

PRESENTA:

DR. DANIEL VÁZQUEZ GODOY.

Mexicali, B. C. Septiembre 2016

UNIVERSIDAD AUTONOMA DE BAJA CALIFORNIA
FACULTAD DE MEDICINA MEXICALI
COORDINACIÓN DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN



Título de investigación.

**“ESTUDIO METABÓLICO EN PACIENTES CON TRATAMIENTO
ANTIPSICÓTICO EN EL HOSPITAL DE SALUD MENTAL DE TIJUANA.”**

Trabajo Terminal para obtener el Diploma de Especialidad en:

MEDICINA INTEGRADA.

DR. DANIEL VÁZQUEZ GODOY.

Mexicali, B. C. Septiembre 2016

**INSTITUTO DE SERVICIOS DE SALUD PUBLICA DEL ESTADO DE
BAJA CALIFORNIA
DIRECCIÓN DE ENSEÑANZA Y VINCULACIÓN
HOSPITAL GENERAL DE TIJUANA
DEPARTAMENTO DE ENSEÑANZA E INVESTIGACIÓN.**



Título de investigación.

**“ESTUDIO METABÓLICO EN PACIENTES CON TRATAMIENTO
ANTIPSIKÓTICO EN EL HOSPITAL DE SALUD MENTAL DE TIJUANA.”**

Trabajo Terminal para obtener el Diploma de Especialidad en:

MEDICINA INTEGRADA.

PRESENTA:

DR. DANIEL VÁZQUEZ GODOY.

Director de tesis y asesores

**Dra. Ana Elizabeth Medrano Ureña. Médica Ginecóloga.
Dr. Bernado NG Solís. Médico Psiquiatra. Investigador Principal**

Mexicali, B. C. Septiembre 2016

UNIVERSIDAD AUTONOMA DE BAJA CALIFORNIA
FACULTAD DE MEDICINA MEXICALI
COORDINACIÓN DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN



Título de investigación.

**“ESTUDIO METABÓLICO EN PACIENTES CON TRATAMIENTO
ANTIPSICÓTICO EN EL HOSPITAL DE SALUD MENTAL DE TIJUANA.”**

Trabajo Terminal para obtener el Diploma de Especialidad en:

MEDICINA INTEGRADA.

PRESENTA:

DR. DANIEL VÁZQUEZ GODOY.

Asesores de tesis

**Dra. Ana Elizabeth Medrano Ureña. Médica Ginecóloga.
Dr. Bernado NG Solís. Médico Psiquiatra. Investigador Principal**

Mexicali, B. C. Septiembre 2016

Autorización del Trabajo Terminal.



Dr. Fernando Martín Peñuñuri Yépliz.
DIRECTOR DEL HOSPITAL GENERAL DE TIJUANA



Dr. Clemente Humberto Zúñiga Gil.
JEFE DE ENSEÑANZA E INVESTIGACIÓN



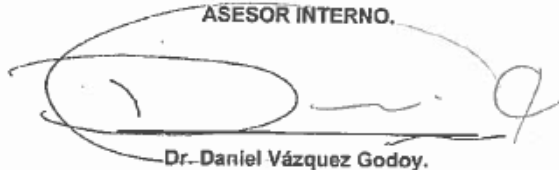
Dra. Ana Elizabeth Medrano Ureña.
PROFESOR DE CURSO DE MEDICINA INTEGRADA



Dr. Bernardo NG Solís.
ASESOR EXTERNO.



Dra. Ana Elizabeth Medrano Ureña.
ASESOR INTERNO.



Dr. Daniel Vázquez Godoy.
SUSTENTANTE DEL EXAMEN PARA OBTENER EL DIPLOMA DE ESPECIALIDAD EN
MEDICINA INTEGRADA.

ÍNDICE.

	Páginas
1.- RESUMEN.	I
2.- INTRODUCCIÓN.	II
3.- ANTECEDENTES.	III
4.- PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.	IV
5.- MARCO TEÓRICO.	V
5.1 Síndrome metabólico.	
5.2 Terapia antipsicótica.	
5.3 Síndrome metabólico y su relación con antipsicóticos.	
6.- JUSTIFICACIÓN.	XVI
7.- HIPÓTESIS.	XVII
8.- OBJETIVOS.	XVII
8.1 General.	
8.2 Específicos.	
9.- MATERIALES Y MÉTODOS.	XVIII
9.1 Diseño de estudio.	
9.2 Periodo y lugar donde se desarrolla el proyecto.	
9.3 Tipo de Muestreo.	
9.4 Universo y muestra.	
9.5 Operacionalidad de variables.	
9.6 Criterios de Inclusión.	
9.7 Criterios de exclusión.	
9.8 Procedimiento.	
9.9 Plan de análisis estadístico.	
9.10 Consideraciones éticas.	
10.- RESULTADOS.	XXII
11.- DISCUSIÓN.	XXVII
12.- CONCLUSIÓN.	XXVIII
13.- ANEXOS.	XXIX

RESUMEN.

En México el estilo de vida conlleva a predisponer padecimientos metabólicos, sin embargo, para fines de esta investigación se busca encontrar la relación que tiene el síndrome metabólico con el manejo terapéutico de la esquizofrenia, ya que diversos estudios demuestran su estrecha relación.

En los últimos años se ha producido un crecimiento exponencial de la prescripción de fármacos antipsicóticos, sin embargo su empleo favorece la aparición de síndrome metabólico y contribuye a incrementar la morbilidad cardiovascular. A partir de los datos expuestos parece necesario ampliar y profundizar en el estudio de la relación entre la aparición de efectos metabólicos y la administración de los fármacos antipsicóticos en población del Hospital de Salud Mental de Tijuana, ya que aun no se conoce la incidencia de alteraciones metabólicas, por lo tanto no existe alguna estrategia para prevenir o manejar oportunamente las complicaciones que presentan los pacientes al uso de terapia neuroléptica.

En el estudio se encuentra que el síndrome metabólico tiene mayor prevalencia en personas con rango de edad de 31 a 45 años de edad; notando que el antipsicótico que presentó en mayor porcentaje síndrome metabólico de nuestra muestra fue la risperidona, sin embargo con el uso de aripiprazol el 50% de los pacientes logró desarrollar el síndrome.

Al evaluarse las alteraciones metabólicas en los pacientes que participaron en nuestro estudio encontramos múltiples afectaciones cardiometabólicas, sin embargo no se presentan diferencias estadísticamente significativas al comparar la primera toma y la segunda toma para IMC, HDL, Triglicéridos, Glucosa, Presión Arterial y Síndrome Metabólico.

INTRODUCCIÓN.

El uso de antipsicóticos o neurolépticos es sumamente frecuente en el tratamiento de procesos psiquiátricos, así como en otros procesos de distinta etiología (vértigo, privación alcohólica, dolor neuropático etc.). Los antipsicóticos los encontramos de dos tipos, los antipsicóticos típicos y atípicos, teniendo una gama muy amplia para elegir el fármaco con mayor beneficio para el paciente. Se considera que el uso crónico de antipsicóticos presenta efectos secundarios de tipo metabólico, ocasionando disminución de la esperanza de vida en pacientes con enfermedades psiquiátricas graves. El uso de antipsicóticos de nueva generación disminuye el riesgo de efectos extrapiramidales frente a neurolépticos clásicos; sin embargo, el aumento de efectos secundarios de tipo metabólico aumenta significativamente el riesgo de muerte prematura, reduciendo en un 20% la esperanza de vida en pacientes con esquizofrenia.¹

El mecanismo por el que estos fármacos producen una alteración en el metabolismo de la glucosa es todavía desconocido. Sin embargo, en numerosos estudios sobre esquizofrenia, se ha considerado este trastorno, como un factor de riesgo independiente para el desarrollo de síndrome metabólico²

El Síndrome Metabólico es una entidad que requiere para su aparición una predisposición endógena o genética asociada a factores ambientales. Se caracteriza por la presencia de insulino-resistencia e hiperinsulinismo compensador asociados a trastornos del metabolismo hidrocarbonado, hipertensión arterial, alteraciones lipídicas (hipertrigliceridemia, disminución de HDL, presencia de LDL tipo B, aumento de ácidos grasos libres y lipemia postprandial) y obesidad, con aumento de la morbimortalidad de origen aterosclerótico.³ La necesidad de detectar los factores de riesgo de los pacientes que usan estos fármacos son de gran importancia para nuestro país ya que es un problema de salud pública, y con esto poder implementar estrategias de salud para prevenir complicaciones.

ANTECEDENTES

La asociación de factores de riesgo cardiovascular se ha descrito desde hace muchos años. En 1923 Kylin describió la asociación de hipertensión arterial, hiperglucemia y gota. En 1936 Himsworth propuso la existencia de dos tipos de diabetes, la sensible y la insensible a la insulina. En 1956 Vague describió un tipo de obesidad androide asociada a hiperuricemia y riesgo cardiovascular. Estudios epidemiológicos, como el realizado por Framingham,⁴ han demostrado que los factores de riesgo cardiovascular en la mayoría de las ocasiones se encuentran asociados. En 1988, Reaven⁵ describió a la agrupación de intolerancia a la glucosa, hipertensión, hipertrigliceridemia y disminución del colesterol HDL con el nombre de síndrome X destacando su asociación con la morbilidad y mortalidad cardiovascular. Recientemente se han agregado otros componentes como microalbuminuria, alteraciones procoagulantes, entre otras. El síndrome ha recibido diferentes nombres: síndrome de resistencia a la insulina, síndrome plurimetabólico, cuarteto de la muerte, síndrome dismetabólico cardiovascular y más recientemente, propuesto por la Organización Mundial de la Salud (OMS) de síndrome metabólico.⁶

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.

En México 7 de cada 10 adultos presentan sobrepeso y que de estos la mitad presenten obesidad constituye un serio problema de salud pública, por lo que es indispensable redoblar esfuerzos para disminuir estas prevalencias que están aumentando el riesgo de enfermedades crónicas no transmisibles, con grandes costos directos e indirectos para el Estado. (ENSANUT 2012). Siendo este el factor más asociado a el Síndrome Metabólico para esta población. En México el 39.7% de personas que padecen el SM son menores de 40 años, para el 2025 se estima existirán 11.7 millones de personas que padezcan diabetes mellitus, principal causa de incapacidad provocada a largo plazo por este síndrome. (Córdoba, J., 2008). Los pacientes con enfermedades mentales presentan mayor riesgo de morir aproximadamente 2 o 3 veces más que la población sin enfermedades mentales y el doble de riesgo de padecer enfermedades cardiovasculares, por ello la relación entre medicación antipsicótica y Síndrome Metabólico. Se señala la prevalencia del 24.6%, durante el primer episodio de psicosis mayor a 20 años 49.4%, siendo más frecuentes en pacientes con trastornos psicóticos que en pacientes con trastornos no psicóticos. La depresión se ha considerado como un predictor de inicio de síndrome metabólico siendo clara su asociación. (Goldbacher, EM., 2009). Las descripciones clínicas relaciones con el riesgo de desarrollar síndrome metabólico para la población de usuarios portadores de enfermedad mental, estiman que este es hasta cuatro veces mayor que para la población general. (Saari KM, 2005). Con base en lo anterior se realiza la siguiente interrogante: ¿Qué efecto metabólico tienen los pacientes con el uso de antipsicóticos en el período comprendido de Junio de 2015 a Enero de 2016 en el Hospital de Salud Mental de Tijuana?

MARCO TEÓRICO

Síndrome Metabólico.

El síndrome metabólico (SM) es un tema actual y de debate en la comunidad médica, y su enfoque es esencial, pues se relaciona con las enfermedades que causan mayor mortalidad a nivel mundial, y su incidencia va en aumento. La humanidad durante los últimos años ha experimentado cambios drásticos en su entorno, su comportamiento y su estilo de vida. Estos cambios han derivado en un incremento global de la incidencia de diabetes y obesidad. El alivio del trabajo manual por la mecanización, el aumento del consumo de calorías, la globalización de la tecnología y las mejoras del transporte son algunos de los factores que han contribuido a la aparición de esta pandemia.⁷

Definición.

El SM es una entidad clínica controvertida que aparece, con amplias variaciones fenotípicas, en personas con una predisposición endógena, determinada genéticamente y condicionada por factores ambientales. Se caracteriza por la presencia de resistencia a la insulina, asociada a trastornos del metabolismo hidrocarbonado, cifras elevadas de presión arterial, alteraciones lipídicas (hipertrigliceridemia, descenso del HDL, presencia de LDL tipo B, aumento de ácidos grasos libres y lipemia postprandial) y obesidad, con un incremento de la morbimortalidad de origen aterosclerótico.⁸

Fisiopatología.

La patogénesis del síndrome metabólico es compleja y deja muchos interrogantes, interviniendo factores genéticos y ambientales, que van a influir sobre el tejido adiposo y la inmunidad innata. La obesidad juega un rol preponderante ya que el tejido adiposo, sobre todo el visceral o abdominal, es muy activo en la liberación

de distintas sustancias: ácidos grasos, factor de necrosis tumoral α (FNT α), leptina, resistina, factor inhibidor de la activación de plasminógeno (PAI1), IL6, etc. Estos factores pueden favorecer la aparición de un estado proinflamatorio, de RI y/o de daño endotelial. Por otro lado, la obesidad tiene una estrecha relación con la resistencia a la insulina. Generalmente, la RI aumenta con el incremento del contenido de grasa corporal. Los ácidos grasos libres no esterificados (AG) que se generan aumentan en plasma y se encuentran con un hígado y un músculo resistentes a la insulina. La mayor oferta de AG en hígado conduce a aumento de gluconeogénesis, incremento en la producción de triglicéridos (aumento de VLDL, LDL), disminución de HDL, mayor producción de sustancias con actividad protrombótica como el fibrinógeno y esteatosis hepática no alcohólica por depósito de triglicéridos. En músculo, se acumula tejido graso y se estimula la utilización de AG como fuente de energía en lugar de glucosa (favorecido por la RI).⁹ Esta glucosa no utilizada a nivel muscular, sumada a la mayor producción de glucosa hepática, genera hiperglucemia. En respuesta a esto, el páncreas incrementa la secreción de insulina (hiperinsulinismo) que compensa la situación manteniendo una glucemia basal normal. Esto es lo que se conoce como resistencia a la insulina.¹⁰ La activación de la inmunidad innata conduce a la liberación de citoquinas por células del sistema inmune (macrófagos, monocitos). Estas contribuyen a la acción protrombotica y proinflamatoria.. Las dietas con alto contenido graso son desfavorables para el síndrome metabólico y contribuyen al desarrollo de hipertensión arterial y obesidad. Por último, fármacos como corticoides, antidepresivos, antipsicóticos, antihistamínicos podrían tener como efecto adverso síndrome metabólico porque conducen a dos de sus características: obesidad e intolerancia a la glucosa.¹¹

Diagnóstico y tratamiento.

Hay muchas definiciones de manera internacional respecto a los criterios que sean mejores para aplicar, sin embargo ninguna logra abarcar de forma práctica, completa y equitativa los principales componentes de esta entidad en un paciente. En el 2009 se propusieron los más recientes criterios de síndrome metabólico por la OMS que incluyen: elevado perímetro de cintura (puntos de corte definidos para cada población), niveles elevados de triglicéridos 150mg/dL o bien tratamiento establecido, disminución de los niveles de colesterol HDL <40mg/dL en hombres o <50mg/dL en mujeres, o bien ya tratamiento establecido por esta causa. Cifras de presión arterial elevadas sistólica de 130 mmHg y/o diastólica de 85 mmHg o bien tratamiento para la hipertensión arterial, elevación de los niveles de glucosa 100mg/dL o bien tratamiento para la hiperglucemia. La presencia de tres de estos componentes hacen el diagnóstico. Aun cuando se coincide que la presencia de obesidad abdominal forma parte de este síndrome se determinó que como tal, clínicamente esta no es requisito indispensable para el diagnóstico, pero si está considerada como uno de los 5 criterios. La OMS en su último reporte concluye que el SM no debe ser utilizado como diagnóstico clínico, pero si debe ser revisado como una “condición premórbida” ¹². Para el manejo en primer lugar se debe modificar el estilo de vida (disminución de peso, dieta y actividad física) y solamente utilizar tratamiento farmacológico cuando las medidas anteriores sean insuficientes. La pérdida de peso tiene una importancia primaria en el manejo del SM. Esta reducción de peso debe resultar de una menor ingesta calórica y de una adecuada actividad física que aumente las pérdidas energéticas, además de una modificación de la conducta a largo plazo. Como regla general, las personas con SM deben adherirse a un contexto de hábitos dietéticos basados en una dieta con baja ingesta de grasas saturadas, grasas trans y colesterol, reducción en ingesta de azúcares simples y aumento en la ingesta de frutas, verduras y cereales.¹³ El resto se deberá iniciar tratamiento farmacológico dependiendo de la alteración afectada, el tratamiento se inicia según las guías de cada país, pero sin dejar de lado un enfoque individualizado para tener el mejor éxito posible.

Cuadro I

Criterios diagnósticos de síndrome metabólico						
Criterio	OMS (1998)	EGIR (1999)	ATP (2001)	AACE (2003)	IDF (2005)	AHA/NHLBI (2005)
RI	AGA, IC, DM2 o sensibilidad disminuida a la insulina ¹	Insulina plasmática >perc. 75 Dos o más de los siguientes.	Ninguno Tres o más de los siguientes	AGA o IC Más cualquiera de los siguientes según juicio clínico	Ninguno	Ninguno Tres o más de los siguientes
Obesidad	Dos más de los siguientes: H: RCC ² >0.9M: RCC >0.85 y/o IMC >30	H: PA ³ ≥94 cm M: PA ≥80 cm	H: PA ≥102cm M: PA ≥88 cm	IMC>25	PA elevado según la población Más 2 de los siguientes	H: PA >102 cmM: PA >88 cm
Dislipidemia	TG ≥150 mg/dl y/o H: HDL <35 mg/dl M:HDL <39	TG ≥150 mg/dl y/o HDL <39	TG ≥150 mg/dlH: HDL <40 mg/dlM: HDL <50 mg/dl	TG >150 mg/dlH: HDL <40 mg/dlM: HDL <50 mg/dl	TG >150 mg/dl o con medicamentos para disminuir TGH: HDL <40 mg/dlM: HDL <50 mg/dlO con medicamentos para aumentar HDL	TG >150 mg/dl o con medicamentos para disminuir TGH: HDL <40 mg/dlM: HDL <50 mg/dl O con medicamentos para aumentar HDL
PA	≥140/90 mmHg	≥140/90 mmHg o con antihipertensivos	≥130/85 mm Hg	≥130/85 mm Hg	≥130/85 mm Hg o en tratamiento antihipertensivo	≥130/85 mm Hg o en tratamiento antihipertensivo
Glicemia	AGA, IC o DM2	AGA o IC pero no DM	>110 mg/dl incluyendo DM	AGA o IC, pero no DM	>100 mg/dl, incluyendo DM	>100 mg/dl, o con medicamentos antidiabéticos
Otros	Microalbuminuria	Otras características de IR				
1. Condiciones de hiperinsulinemia euglicémica con toma de glucosa en el cuartil inferior 2. RCC: Relación cintura/cadera 3. PA: Perímetro abdominal						

ANTIPSICOTICOS

En la actualidad, son un grupo de fármacos de uso frecuente en el tratamiento de procesos psiquiátricos (demencia, esquizofrenia o trastorno bipolar), así como en otros procesos de distinta etiología (vértigo, cuadros eméticos, privación alcohólica, dolor crónico neuropático, etc.). Dentro de la familia de los antipsicóticos, hay numerosas moléculas, con estructura química muy heterogénea pero con una característica común: su actividad antidopaminérgica; sin embargo, éste no es el único mecanismo de acción.^{xiv}

Hay diferentes clasificaciones de los antipsicóticos, pero la más ampliamente aceptada es la que distingue entre antipsicóticos típicos (AT) y antipsicóticos atípicos (AA). Los AT son los más antiguos, con acción fundamentalmente antidopaminérgica y caracterizados por su eficacia en el control de síntomas psicóticos positivos (delirios, alucinaciones) y poco eficaces sobre los negativos (depresión, aislamiento social). Su uso se asocia frecuentemente con síntomas extrapiramidales (SEP) e hiperprolactinemia. Los AA se caracterizan por bloquear simultáneamente los receptores dopaminérgicos y serotoninérgicos y ser eficaces tanto en los síntomas positivos como en los negativos. Globalmente, se asocian con menos SEP que los AT; sin embargo, no están exentos de problemas. Los AA han reemplazado en la práctica clínica actual a los convencionales, promocionándose como superiores clínicamente. Sin embargo, la evidencia científica no siempre demuestra la superioridad de éstos.^{xv}

Mecanismo de acción común. Los antipsicóticos bloquean a nivel central los receptores dopaminérgicos D2. En concentraciones terapéuticas bloquean también los receptores de serotonina 5-HT₂ y, con diferente sensibilidad, algunos otros subtipos de receptores noradrenérgicos, colinérgicos e histaminérgicos.^{xvi} Por tanto además de la acción antipsicótica, poseen otras acciones farmacológicas.

El uso de electrocardiograma en este contexto, es de suma importancia ya que los agentes antipsicóticos pueden prolongar el intervalo QTc en función de su potencia vinculante a los canales de IKr de la repolarización ventricular

(canales de HERG). Los antipsicóticos de segunda generación en su mayoría involucrado con la prolongación de QT son ziprasidona, risperidona, paliperidona, clozapina, quetiapina. aripiprazol, olanzapina y asenapina están asociadas con variaciones menores en el intervalo QTc. Finalmente, se ha informado de que se pueden producir miocarditis durante el tratamiento con clozapina, en particular en el primero 2 meses de ella (en hasta 85% de los casos). Además, los pacientes tratados con clorpromazina o flufenazina pueden desarrollar miocarditis. Si signos clínicos de la miocarditis son sospechosos (por ejemplo, taquicardia), el fármaco debe interrumpirse inmediatamente.^{xvii}

Antipsicóticos típicos.

La eficacia terapéutica de los distintos AT es similar, pero la respuesta en cada paciente puede ser diferente según el fármaco utilizado. Esta variabilidad individual no se plasma en diferencias relevantes en los porcentajes globales de respuesta a cada fármaco; sin embargo, sí se observan diferencias en el perfil de reacciones adversas. Las más importantes clínicamente son los SEP, la sedación y, en menor medida, los efectos anticolinérgicos y la hipotensión anticolinérgica (éstas adquieren mayor relevancia en pacientes geriátricos).^{xviii} Los antipsicóticos como el haloperidol, muestran una eficacia discreta y un perfil de efectos adversos desfavorable en el tratamiento de las alteraciones conductuales en la demencia.^{xix}

Todos los AT poseen características similares en el mecanismo de acción (antidopaminérgico, estimulación de la producción de prolactina, antiemético, anticolinérgico, sedante y bloqueador alfaadrenérgico) y el perfil de seguridad.

Antipsicóticos atípicos.

En la actualidad, este grupo lo forman 7 fármacos: clozapina, risperidona, olanzapina, quetiapina, sertindol y aripiprazol (éste con un mecanismo de acción algo diferente al resto, ya que se trata de un agonismo parcial sobre ambos tipos de receptores).

Sertindol. Los efectos adversos cardiológicos asociados motivaron su retirada del mercado en el año 1998. En la actualidad, sólo está indicado en las

esquizofrenias resistentes al menos a otro antipsicótico, y se recomienda una adecuada monitorización electrocardiográfica antes y durante el tratamiento.

Risperidona. Único antipsicótico autorizado para las alteraciones del comportamiento asociadas a la demencia. En dosis altas, parece que el riesgo de efectos extrapiramidales es menor que con otros antipsicóticos atípicos. Los comprimidos bucodispersables son bioequivalentes a los comprimidos recubiertos.

Olanzapina. Similar a clozapina tanto en la estructura como en las propiedades farmacológicas, con actividad mixta sobre múltiples receptores. Los comprimidos bucodispersables son equivalentes a los comprimidos recubiertos, con una tasa y un grado de absorción similares.

Quetiapina. El aclaramiento plasmático medio de quetiapina es un 30-50% menor en sujetos geriátricos en comparación con los pacientes más jóvenes.

La clozapina es el fármaco que dio origen a este grupo de nuevos antipsicóticos, que poseen unas propiedades diferenciales comunes frente a los AT: a) menos propensión a producir SEP, incluida la discinesia tardía (estos efectos aparecen con dosis mayores a las terapéuticas); b) no producen, en general, un aumento en la secreción de prolactina; c) parecen más eficaces para controlar los síntomas negativos de la esquizofrenia, y d) pueden ser eficaces en pacientes resistentes a los AT. Estas propiedades diferenciales parecen deberse a un menor efecto dopaminérgico y una mayor afinidad por los receptores serotoninérgicos.^{xx}

Síndrome metabólico y su relación con antipsicóticos.

Tanto las enfermedades mentales y trastornos psicóticos conllevan una serie de consecuencias y contribuye significativamente a la reducción en la calidad de vida de los pacientes. Esto implica la necesidad de adaptar a las nuevas condiciones de vida, tales como, entre otros, la aceptación de la enfermedad, tratamiento a largo plazo, la superación de las limitaciones, dolor, deterioro de la situación socioeconómica, familia, y adaptarse a los nuevos procedimientos y limitaciones de tratamiento, enfermedades mentales a largo plazo también contribuye a una serie de las enfermedades somáticas que a menudo no reconocido o inadecuadamente tratada y dar lugar a un deterioro significativo en salud.

Hay muchos factores que conducen al deterioro de la salud de las personas que sufren de trastornos mentales graves. Uno de ellos es un uso muy rara y tardía de la atención médica debido a la persistente síntomas (positivo y negativo). Por esta razón, los pacientes no siempre son capaces de definir sus propios problemas somáticos. De gran importancia, así como un procedimiento específico, es la frecuencia antihigiénico estilo de vida de las personas con enfermedad mental: la escasa actividad física, mala alimentación, el tabaquismo y la adicción a las drogas. También parece que el modo específico de la vida y factores asociados con la terapia farmacológica contribuyen a una mayor incidencia en los pacientes con trastornos somáticos.^{xxi}

Los frecuentes efectos secundarios antidopaminérgicos derivados del tratamiento con antipsicóticos típicos como haloperidol o clorpromazina en forma de síntomas extrapiramidales e hiperprolactinemia han motivado el empleo de los llamados antipsicóticos de segunda generación o atípicos (APA)^{xxii}. Estos fármacos, tienen menos efectos adversos, ya que su mecanismo de acción afecta al sistema serotoninérgico, aunque algunos, como risperidona y amisulpirida, retienen un significativo efecto antidopaminérgico que causa hiperprolactinemia. Sin embargo, su empleo se asocia al desarrollo de obesidad, diabetes mellitus, dislipemia y, menos frecuentemente, hipertensión arterial, lo que favorece la aparición de síndrome metabólico con

una frecuencia 2-3 veces mayor que entre la población general^{xxiii} y contribuye a incrementar la morbilidad cardiovascular, que ya se encuentra aumentada en estos pacientes en razón de su enfermedad psiquiátrica.

No todos los APA muestran el mismo perfil metabólico. Clozapina y olanzapina son los de mayor efecto promotor de ganancia ponderal y desarrollo de diabetes mellitus y dislipemia, mientras aripiprazol y ziprasidona muestran un comportamiento neutro en este sentido, y quetiapina y risperidona están en una posición intermedia respecto a sus efectos metabólicos^{xxiv}.

No obstante, aunque los datos iniciales son expresivos y en la mayoría de los casos las alteraciones metabólicas hacen su aparición en los primeros 6 meses de tratamiento, es conveniente recordar que la comercialización de aripiprazol y ziprasidona ha sido más reciente que la de otros fármacos, por lo que es necesario esperar más tiempo antes de extraer conclusiones definitivas en la comparación de sus efectos a largo plazo^{xxv}

En estudios recientes la clozapina y la olanzapina todavía parecen ser los dos compuestos con el mayor riesgo de aumento de peso, y la olanzapina siendo el más sustancia estudiada para este evento adverso. Los compuestos con el menor riesgo son aripiprazol, lurasidone y ziprasidona, con los dos últimos apenas mostrando aumento de peso en comparación con el placebo.^{xxvi}

Los mecanismos por los que los APA generan obesidad, diabetes mellitus y dislipemia no se encuentran aún bien esclarecidos. La interacción de los APA con mecanismos reguladores del comportamiento alimentario y el gasto energético, como el receptor serotoninérgico 5HT_{2C}, la vía histaminérgica o dopaminérgica y la producción de orexinas en el hipotálamo lateral^{xxvii}, pueden explicar, al menos parcialmente, que su toma se asocie con mayor ingesta calórica y reducción del gasto energético, lo que contribuye a generar un balance calórico positivo. Mientras se ha observado asociación entre polimorfismos del gen que codifica el receptor 5HT_{2C} y el desarrollo de obesidad inducida por tratamiento con APA^{xxviii}, los hallazgos referentes a otros genes implicados en el control del balance energético aún no son concluyentes.

La literatura actual sugiere que los mecanismos de síndrome metabólico inducido por neurolépticos de segunda generación implica al menos dos sistemas separados: el lípido y glucosa periférica metabolismo, controlada por el factor transcripcional SREBP1, y el alteración de control del apetito en el hipotálamo a través de las neuronas del núcleo arqueado. Se considera que una mejor comprensión del efecto antidiabético de polifenoles específicos nos ayudará a encontrar nuevas y mejores opciones de tratamientos para este problema médico.^{xxix}

Consecuentemente, se detectan omisiones de tratamiento de las complicaciones cardiometabólicas hasta en el 88% de los pacientes con dislipidemia, el 62% de los pacientes con hipertensión arterial y el 30% de los pacientes con diabetes mellitus^{xxx}, y se configura una situación de deficiente prevención o tratamiento del elevado riesgo cardiovascular que muestran estos pacientes. Por esta razón y con el fin de concienciar al personal sanitario que se ocupa del tratamiento de estos pacientes, se han publicado diversos documentos de consenso con fines diagnósticos y terapéuticos dirigidos a la prevención, la detección y el tratamiento de la obesidad, la diabetes mellitus, la dislipidemia y la hipertensión arterial en pacientes con enfermedad psiquiátrica.

En los casos en que la situación metabólica se vea comprometida por un fármaco concreto, especialmente olanzapina o clozapina, la posibilidad de introducir un APA más neutro desde este punto de vista, como aripiprazol o ziprasidona, debe ser evaluada por el psiquiatra, siempre teniendo en cuenta que el objetivo primario es el control de la enfermedad mental. En este sentido, se ha descrito desaparición o mejoría notable de la diabetes mellitus tras el cambio de antipsicóticos del tipo clozapina u olanzapina a otros de perfil metabólico más favorable^{xxxi}. El uso de fármacos dirigidos contra el exceso de peso que no interfieren con la medicación psicotrópica, como orlistat o metformina, puede ser útil dados sus efectos beneficiosos en la obesidad y su entorno metabólico, aunque hacen falta más estudios controlados para conocer la eficacia a largo plazo del tratamiento farmacológico de la obesidad y el síndrome metabólico en los pacientes tratados con antipsicóticos²⁷.

La obesidad es considerada es considerada un problema de salud pública en México, con una incidencia del 24, 2% ^{xxxii}, siendo este el factor más asociado a el Síndrome Metabólico para esta población. En México el 39.7% de personas que padecen el SM son menores de 40 años, para el 2025 se estima existirán 11.7 millones de personas que padezcan diabetes mellitus tipo 2, principal causa de incapacidad provocada a largo plazo por este síndrome^{xxxiii}. Las enfermedades mentales aumentan el riesgo de morir 2 a 3 veces mayor y el doble de riesgo de padecer enfermedades cardiovasculares, por ello la relación entre medicación antipsicótica y SM, señalan la prevalencia del 24.6%, durante el primer episodio de psicosis mayor a 20 años 49.4%, siendo más frecuentes en pacientes con trastornos psicóticos que en pacientes con trastornos no psicóticos.

En el contexto de las crecientes tasas de obesidad y síndrome metabólico, caracterizado por parte hiperinsulinemia, es cada vez más importante para entender los mecanismos que contribuyen a la insulina desregulación. El mayor riesgo de síndrome metabólico impartida por el uso de medicación antipsicótica destaca uno de tales mecanismos. Aunque hay una gran variación en el número y tipos de señalización vías dirigidas por estos medicamentos, el mecanismo de acción común es a través de la dopamina. los efectos de la dopamina sobre la señalización de insulina empiezan en el nivel de secreción de insulina del páncreas y continuar a través del sistema nervioso central. De manera recíproca, la insulina también afecta la dopamina de señalización, con efectos específicos sobre la re captación de dopamina de la sinapsis. Esta opinión sondea la conexión de la dopamina-insulina para proporcionar un examen exhaustivo de cómo los antipsicóticos pueden contribuir a la resistencia a la insulina.^{xxxiv}

JUSTIFICACION.

Esta investigación se decide realizar al observar el aumento de enfermedades metabólicas, como diabetes mellitus, dislipidemias y obesidad, convirtiéndose en uno de los principales problemas de salud pública del siglo XXI, aunado a que se ha encontrado una mayor prevalencia de SM en pacientes con esquizofrenia.

En México el estilo de vida conlleva a predisponer padecimientos metabólicos, sin embargo, para fines de esta investigación se busca encontrar la relación que tiene el síndrome metabólico con el manejo terapéutico de la esquizofrenia, ya que diversos estudios demuestran su estrecha relación.

En los últimos años se ha producido un crecimiento exponencial de la prescripción de fármacos antipsicóticos, sin embargo su empleo favorece la aparición de síndrome metabólico y contribuye a incrementar la morbimortalidad cardiovascular. A partir de los datos expuestos parece necesario ampliar y profundizar en el estudio de la relación entre la aparición de efectos metabólicos y la administración de los fármacos antipsicóticos en población del Hospital de Salud Mental de Tijuana, ya que aun no se conoce la incidencia de alteraciones metabólicas, por lo tanto no existe alguna estrategia para prevenir o manejar oportunamente las complicaciones que presentan los pacientes al uso de terapia neuroléptica.

Se realiza este protocolo de investigación con el fin de realizar un abordaje integral en estos pacientes y dar un manejo adecuado que disminuya la incidencia de este síndrome, mejorando así el estado general del mismo.

HIPÓTESIS

Las personas que se encuentran bajo tratamiento con olanzapina en el Hospital de Salud Mental de Tijuana presentan mayor probabilidad de desarrollar síndrome metabólico, con respecto a los pacientes que usaron otros antipsicóticos.

En relación a la posibilidad que pueda haber un sustrato común entre el Síndrome Metabólico, con el uso de antipsicóticos que la psicosis predisponga a una alteración endocrina por un mecanismo no conocido, una acción de los antipsicóticos sobre el metabolismo, o simplemente porque los pacientes hayan tenido un estilo de vida no saludable antes de manifestar la psicosis.

OBJETIVO GENERAL

Identificar la diferencia entre el consumo de los diferentes antipsicóticos orales y los cambios metabólicos con el uso de antipsicóticos orales del Hospital de Salud Mental de Tijuana.

Objetivos específicos

- Conocer la incidencia del uso de antipsicóticos con relación del síndrome metabólico.
- Identificar el antipsicótico con más incidencia en el desarrollo del síndrome metabólico.
- Conocer el antipsicótico más utilizado en los pacientes del Hospital de Salud Mental de Tijuana.
- Determinar el porcentaje de la población realiza actividad física una vez iniciado el tratamiento antipsicótico.

MATERIALES Y MÉTODOS.

Diseño.

Se trata de un estudio de Cohorte (prospectivo longitudinal).

Periodo y lugar donde se desarrolla el estudio.

Estudio realizado en el periodo comprendido entre Junio de 2015 a Enero de 2016 en el Hospital de Salud Mental de Tijuana.

Muestreo

Tipo Probabilístico. Aleatorio simple.

Universo y muestra.

En Junio de 2015 se registraron 56 pacientes con el uso de antipsicóticos orales, del Hospital de Salud Mental de Tijuana, de los cuales no se incluyeron en el análisis estadístico a 14 pacientes debido a cambio de domicilio, de teléfono, negación por parte del familiar y un fallecimiento. Por tal motivo se estudiaron a 42 pacientes restantes.

Variables.

Variables Dependientes. IMC, Presión arterial, Glucosa, HDL, Triglicéridos, Síndrome metabólico.

Variables Independientes. Uso de cualquier antipsicótico.

Covariables. Sexo. Edad. Actividad física.

Criterios de inclusión

Pacientes mayores de 18 años, uso de un solo antipsicótico de cualquier categoría vía oral en un periodo de tiempo de por lo menos seis meses, ser pacientes del Hospital de Salud Mental de Tijuana.

Criterios de exclusión.

Pacientes con Diabetes Mellitus, Hipertensión arterial, Menores de 18 años, uso de dos o más antipsicóticos.

Procedimiento.

Se realizó revisión de expediente electrónico para conocer características del paciente. Algunos pacientes se estudiaron mientras se encontraban hospitalizados, el resto de los pacientes se localizó vía telefónica, se realizaron cuestionarios, se tomaron signos vitales y somatometría por parte del personal de enfermería del Hospital de salud Mental de Tijuana, se orientó a pacientes y familiares para la toma de muestra y se proporcionó consentimiento informado. El material utilizado para la toma de muestras sanguíneas, así como el procesamiento de los estudios de laboratorio fue proporcionado por el Químico Walter Jefe del laboratorio del Hospital General de Tijuana.

CUADRO 1. OPERACIONALIZACIÓN DE VARIABLES.

VARIABLE	NOMBRE DE LA VARIABLE	ESCALA DE MEDICIÓN O PREGUNTA	TIPO DE VARIABLE	DEFINICIÓN DE LA VARIABLE	OPERACIONALIZACIÓN
DEPENDIENTES	IMC	Cálculo IMC.	Cualitativa nominal dicotómica	El Índice de masa Corporal es una medida de asociación entre la masa y la talla de un individuo. (Organización Mundial de la Salud, 2000)	La clasificaremos como: 0= Adecuado (Bajo peso, Normal y Sobrepeso). 1= Obesidad (Obesidad leve, Obesidad moderada, Obesidad Mórbida).
	Presión arterial	Toma de TA.	Cualitativa nominal dicotómica	La tensión arterial (TA) es la presión que ejerce el flujo sanguíneo sobre el endotelio arterial. (JNC8)	La clasificaremos como: 0=(Normal y prehipertension) 1= (Hipertensión estadio 1 e Hipertensión estadio 2)
	Glucosa	Toma sérica.	Cualitativa nominal dicotómica	La glucemia es la medida de concentración de glucosa libre en plasma sanguíneo. (ADA 2011).	Lo clasificaremos en: 0= Adecuado 1= (Resistencia a la insulina y diabetes).
	Colesterol HDL	Toma sérica.	Cualitativa nominal dicotómica	La presencia sérica de lipoproteínas de alta densidad. (NOM-037-SSA2-2002)	Lo clasificaremos como: 0= Hipoalfalipoproteinemia. 1= Adecuado.
	Triglicéridos	Toma sérica.	Cualitativa nominal dicotómica	La presencia de glicérol de la familia lipídica considerada como triglicéridos. (GPC. IMSS 233-09)	Lo clasificaremos en : 0 = Optimo. 1= Hipertrigliceridemia.
	Síndrome metabólico	Resultados.	Cualitativa nominal dicotómica	La presencia de tres o mas datos positivos de Obesidad, hipertrigliceridemia, hipoalfalipoproteinemia, hipertensión arterial sistémica e hiperglucemia. (ATP-III)	Lo clasificaremos en: 0= Lo presenta 1= No lo presenta
COVARIABLES	Sexo	Observación directa	Cualitativa nominal dicotómica	En materia de biología, el sexo se refiere a aquella condición de tipo orgánica que diferencia al hombre de la mujer(Caetano et al., 2013).	El sexo se clasificara como(Caetano et al., 2013): 0=Hombre 1=Mujer
	Edad	Interrogatorio directo.	Cualitativa nominal dicotómica	La edad (o edad biológica) es el tiempo transcurrido desde el nacimiento de un ser vivo. (OMS).	La edad se clasificará como: 0=Adulto Joven (18-35) 1=Adulto Maduro(36-59)
	Actividad física.	Escala LTE.	Cualitativa nominal dicotómica	Se considera actividad física cualquier movimiento corporal producido por los músculos esqueléticos que exija gasto de energía.(OMS, 2008)	Clasificamos la actividad física como: 0= No (Nunca). 1= Si (Algunas veces y seguido).
INDEPENDIENTES	Antipsicóticos	Revisión de expediente	Cualitativa nominal politómica	Fármacos utilizados para el tratamiento de la esquizofrenia y otros trastornos psicóticos.	Los clasificaremos en: 0= Olanzapina 1= Risperidona 2= Quetiapina 3= Aripiprazol 4=Haloperidol

PLAN DE ANALISIS ESTADÍSTICO

Para el análisis se contó con seis variables de resultado: Índice de Masa Corporal, Presión arterial, HDL, Triglicéridos, Glucosa y desarrollo de síndrome metabólico. Las variables independientes fueron los antipsicóticos.

Análisis descriptivo: Se realizó un análisis univariado de todas las variables (dependientes, independientes y co-variables). La finalidad del análisis fue conocer la naturaleza de la información que es recabada, así como representar y resumir el conjunto de datos. Como las variables fueron categóricas se elaboraron porcentajes.

Análisis bivariado: Con el objetivo de conocer la distribución de la variable dependiente en función de las diferentes categorías de las variables independientes, se llevó a cabo un análisis bivariado. Como las variables fueron categóricas se realizó a través de la prueba chi-cuadrada.

El nivel de significancia estadística considerado fue de $\alpha=0.05$. El análisis estadístico se realizó con el paquete estadístico STATA versión 13.

CONSIDERACIONES ÉTICAS.

De acuerdo a la Secretaría de salud y de su reglamento de la Ley General de salud en su título segundo, de los aspectos éticos de la investigación en seres humanos en su artículo No 17, ésta investigación es considerada como de riesgo mínimo para lo cual se solicitó autorización por medio de consentimiento informado.

RESULTADOS

Características de la población de estudio (Tabla 1).

El estudio incluyó 42 personas. Se observa que el 33.3% de los participantes eran hombres y el 66.7% fueron mujeres. En cuanto a la edad se obtuvo que el 52.38% fueron adultos jóvenes, y el 47.6% adultos maduros. Los pacientes que refirieron realización de actividad física fueron el 80.9% de la población, en comparativa con los que refirieron no hacerlo 19.1%. En cuanto al uso de antipsicóticos se encuentra que el uso de Olanzapina fue de 35.7% al igual que la Risperidona de 35.7%, el uso de Quetiapina fue de 11.9%, seguido del Aripiprazol con 14.3% y por último el Haloperidol con 2.4%.

Tabla 1. Características de la población de estudio

Variables	Total
	n=42 n (%)
Sexo	
Hombre	14 (33.3)
Mujer	28 (66.7)
Edad	
Adulto Joven	22 (52.4)
Adulto maduro	20 (47.6)
Actividad física	
No realiza	8 (19.1)
Si realiza	34 (80.9)
Antipsicóticos	
Olanzapina	15 (35.7)
Risperidona	15 (35.7)
Quetiapina	5 (11.9)
Aripiprazol	6 (14.3)
Haloperidol	1 (2.4)

Comorbilidades (Tabla 2).

En la primera medición el 73.8% de los participantes presentaban un Índice de Masa Corporal (IMC) adecuado y el 26.2% tuvieron un IMC con obesidad. Mientras que en la segunda medición el 66.7% de las personas presentaron un IMC adecuado y el 33.3% un IMC en rangos de obesidad.

En relación a la presión arterial (TA) la primer medición nos muestra que el 95.2% se encuentra dentro de parámetros normales y un 4.8% con elevación de la TA. En la segunda toma de TA, el 92.9% de los pacientes con cifras normales y el 7.1% con hipertensión arterial.

En cuanto a la toma de glucosa encontramos que el 80.9% de los participantes presentan cifras en rangos adecuados y el 19.1% se detectó con algún grado de hiperglicemia y/o Diabetes Mellitus. En la segunda toma de glucosa, se observó que el 78.6% de los pacientes se encontraban en cifras normales mientras que el 21.4% superaban las cifras de referencia.

En cuanto a las cifras de colesterol HDL, en la primer toma se observó que el 40.5% presentó hipoalfalipoproteinemia y el 59.5% de los pacientes en cifras normales, mientras que en la segunda toma encontramos hipoalfalipoproteinemia en el 33.3% de los pacientes y 66.7% en parámetros adecuados.

Con respecto a los triglicéridos, en la primer muestra, los pacientes presentaron cifras adecuadas en un 54.7% e hipertrigliceridemia un 45.3% de los participantes. En la segunda toma el 54.7% presentó triglicéridos en parámetros normales y 45.3% con datos francos de hipertrigliceridemia.

Finalmente, en la primer toma de muestra se observa el desarrollo de síndrome metabólico en un 14.3% de los participantes y 85.7% sin presentar síndrome metabólico. En cuanto a la segunda toma se encontró el desarrollo de síndrome metabólico en el 19.1% de los participantes mientras que el 80.9% no presentó el síndrome.

Tabla 2. Comorbilidades.

Variables	Primera medición n=42 n (%)	Segunda medición n=42 n (%)
IMC Adecuado	31 (73.8) 11 (26.2)	28 (66.7) 14 (33.3)

Obesidad		
Presión arterial		
Adecuado	40 (95.2)	39 (92.9)
Hipertensión arterial.	2 (4.8)	3 (7.1)
Glucosa		
Adecuado	34 (80.9)	33 (78.6)
Hiperglicemia/Diabetes	8 (19.1)	9 (21.4)
Colesterol HDL		
Hipoalfalipoproteinemia	17 (40.5)	14 (33.3)
Adecuado	25 (59.5)	28 (66.7)
Triglicéridos		
Optimo	23 (54.7)	23 (54.7)
Hipertrigliceridemia	19 (45.3)	19 (45.3)
Síndrome metabólico		
Con síndrome metabólico	6 (14.3)	8 (19.1)
Sin síndrome metabólico	36 (85.7)	34 (80.9)

Análisis Bivariado. (Tabla 3).

En la primera medición del IMC, la obesidad se presentó con mayor frecuencia en los pacientes que consumieron haloperidol (100%), comparado con los que recibieron quetiapina (60%), risperidona (26.7%), aripiprazol (16.7%), olanzapina (13.3%) ($p=0.119$), mientras que en la segunda medición del IMC, los participantes que presentaron con mayor frecuencia obesidad fueron los que consumían haloperidol (100%), comparado con los que recibieron quetiapina (60%), aripiprazol (33.3%), risperidona (26.7%) y olanzapina (26.7%) ($p=0.380$).

En cuanto a la Presión arterial se encontró que los fármacos que ocasionaron elevación de TA fueron la Olanzapina (6.7%) y Risperidona (6.7%). Sin tener elevación por parte de pacientes con uso de Quetiapina, Aripiprazol y Haloperidol (0.0%)($p=0.933$) esto en la primer toma, y en cuanto a la segunda toma encontramos que la mayor elevación de cifras de tensión arterial fue con Olanzapina (13.3%), seguido de Risperidona (6.7%), sin tener elevación de cifras tensionales con el uso de Quetiapina, Aripiprazol y Haloperidol (0.0%) ($p=0.773$).

Con respecto a la toma de glucosa, en la primer toma se encontró Hiperglicemia con mayor frecuencia en los pacientes con ingesta de Olanzapina (26.7%), seguido de Risperidona (20%) y Quetiapina (20%), sin tener elevación de cifras séricas en pacientes con uso de Aripiprazol (0.0%) y Haloperidol (0.0%) ($p=0.695$); en la segunda toma se encuentra elevación de cifras predominantemente con Risperidona (33.3%), seguido de Olanzapina (20%), Aripiprazol (16.6%) y sin elevación con Quetiapina (0.0%) ni Haloperidol (0.0%) ($p=0.558$).

En la primer medición de HDL sérico se encontró Hipoalfalipoproteinemia principalmente en pacientes con uso de Haloperidol (100%), seguido de Olanzapina (46.7%), Risperidona (40%), Quetiapina (40%) y Aripiprazol (16.7%) ($p=0.537$), en cuanto a la segunda toma se encontró principalmente en Haloperidol (100%), seguido de Olanzapina (46.7%), Risperidona (33.3%), Quetiapina (20%), no presentándose con el uso de Aripiprazol (0.0%) ($p=0.159$).

En cuanto a los Triglicéridos, observamos en la primer toma un aumento de cifras séricas en pacientes con el uso de Quetiapina (80.0%), seguido de Olanzapina (46.7%), Risperidona (40.0%), Aripiprazol (33.3%) y sin elevación con Haloperidol (0.0%) ($p=0.436$). En cuanto a la segunda toma se encontró hipertrigliceridemia en mayor porcentaje con el uso de Quetiapina (60%), seguido de Olanzapina (53.3%), Risperidona (40%), Aripiprazol (33.3%) y sin elevación con el uso de Haloperidol (0.0%) ($p=0.704$).

Los pacientes con mayor porcentaje en desarrollar Síndrome Metabólico en la primer toma fueron los pacientes con el uso de Risperidona (20.0%) y Quetiapina (20.0%), seguido de Olanzapina (13.3%) y sin desarrollo del síndrome con el uso de Aripiprazol (0.0%) ni Haloperidol (0.0%) ($p=0.789$). En la segunda toma el mayor porcentaje de desarrollo de síndrome metabólico fueron los pacientes que usaron Aripiprazol (33.3%), seguidos de Risperidona (20.0%), Quetiapina (20.0%), Olanzapina (13.3%), y sin desarrollo del síndrome con el uso de Haloperidol (0.0%) ($p=0.851$).

Tabla 3. Análisis Bivariado.

	IMC (Primera medición)			IMC (Segunda medición)			Presion Arterial (Primera medición)			Presion arterial (Segunda medición)			Glicemia (Primera medición)			Glicemia (Segunda medición)		
	n=(42)			n=(42)			n=(42)			n=(42)			n=(42)			n=(42)		
	Adecuado	Obesidad	p	Adecuado	Obesidad	p	Adecuado	HTA	p	Adecuado	HTA	p	Adecuado	Hiperglicemia	p	Adecuado	Hierglicemia	p
	n (%)	n (%)		n (%)	n (%)		n (%)	n (%)		n (%)	n (%)		n (%)	n (%)		n (%)	n (%)	
Antipsicóticos			0.12			0.38			0.93			0.773			0.695			0.56
Olanzapina	13 (86.7)	2 (13.3)		11 (73.3)	4 (26.7)		14 (93.3)	1 (6.7)		13 (86.7)	2 (13.3)		11 (73.3)	4 (26.7)		12 (80.0)	3 (20.0)	
Risperidona	11 (73.3)	4 (26.7)		11 (73.3)	4 (26.7)		14 (93.3)	1 (6.7)		14 (93.3)	1 (6.7)		12 (80.0)	3 (20.0)		10 (66.7)	5 (33.3)	
Quetiapina	2 (40)	3 (60)		2 (40.0)	3 (60.0)		5 (100.0)	0 (0.0)		5 (100.0)	0 (0.0)		4 (80.0)	1 (20.0)		5 (100.0)	0 (0.0)	
Aripiprazol	5 (83.3)	16 (7)		4 (66.7)	2 (33.3)		6 (100.0)	0 (0.0)		6 (100.0)	0 (0.0)		6 (100.0)	0 (0.0)		5 (83.3)	1 (16.6)	
Haloperidol	0 (0.0)	1 (100.0)		0 (0.0)	1 (100.0)		1 (100.0)	0 (0.0)		1 (100.0)	0 (0.0)		1 (100.0)	0 (0.0)		1 (100.0)	0 (0.0)	
Total	31 (73.9)	26 (1)		28 (66.7)	14 (33.3)		40 (95.2)	2 (4.8)		39 (92.9)	3 (7.1)		34 (80.9)	8 (19.1)		33 (78.5)	9 (21.5)	

	HDL (Primera medición)			HDL (Segunda medición)			Triglicéridos (Primera medición)			Triglicéridos (Segunda medición)			Síndrome Metabólico (Primera medición)			Síndrome Metabólico (Segunda medición)		
	n=(42)			n=(42)			n=(42)			n=(42)			n=(42)			n=(42)		
	Hipoalfalipo proteinemia	Adecuado	p	Hipoalfalipo proteinemia	Adecuado	p	Óptimo	Elevado	p	Óptimo	Elevado	p	Con Sx Met	Sin Sx met	p	Con Sx Met	Sin Sx Met.	p
	n (%)	n (%)		n (%)	n (%)		n (%)	n (%)		n (%)	n (%)		n (%)	n (%)		n (%)	n (%)	
Antipsicóticos			0.54			0.159			0.44			0.704			0.789			0.85
Olanzapina	7 (46.7)	8 (53.3)		7 (46.7)	8 (53.3)		8 (53.3)	7 (46.7)		7 (46.7)	8 (53.3)		2 (13.3)	13 (86.7)		2 (13.3)	13 (86.7)	
Risperidona	6 (40.0)	9 (60.0)		5 (33.3)	10 (66.7)		9 (60.0)	6 (40.0)		9 (60.0)	6 (40.0)		3 (20.0)	12 (80.0)		3 (20.0)	12 (80.0)	
Quetiapina	2 (40.0)	3 (60.0)		1 (20.0)	4 (80.0)		1 (20.0)	4 (80.0)		2 (40.0)	3 (60.0)		1 (20.0)	4 (80.0)		1 (20.0)	4 (80.0)	
Aripiprazol	1 (16.7)	5 (83.3)		0 (0.0)	6 (100.0)		4 (66.7)	2 (33.3)		4 (66.7)	2 (33.3)		0 (0.0)	6 (100.0)		2 (33.3)	4 (66.7)	
Haloperidol	1 (100.0)	0 (0.0)		1 (100.0)	0 (0.0)		1 (100.0)	0 (0.0)		1 (100.0)	0 (0.0)		0 (0.0)	1 (100.0)		0 (0.0)	1 (100.0)	
Total	17 (40.4)	25 (59.6)		14 (33.3)	28 (66.7)		23 (54.8)	19 (45.2)		23 (54.8)	19 (45.2)		6 (14.3)	36 (86.7)		8 (19.1)	34 (80.9)	

DISCUSIÓN.

El uso de antipsicóticos típicos y atípicos en el Hospital de salud Mental de Tijuana son de uso cada vez más frecuente, sin embargo aún no se han realizado estrategias adecuadas para la prevención de enfermedades cardiometbólicas. El estudio pretendió describir el perfil metabólico de 42 pacientes mayores de edad con el uso de antipsicóticos del Hospital de Salud Mental de Tijuana.

Los antipsicóticos atípicos más utilizados fueron la risperidona y la olanzapina, en el caso de los antipsicóticos típicos el único usado fue el Haloperidol.

La gran mayoría de los pacientes refirieron la realización de actividad física, debido a recomendación de sus médicos tratantes, sin embargo no llevan un programa específico que promueva el ejercicio físico, que lleve al impacto ponderal, la actividad física que mayormente refirieron fue la caminata lenta.

En cuanto a los cambios metabólicos más significativos se encontraron en el índice de masa corporal ya que existió un evidente aumento de peso en la mayoría de los pacientes estudiados, posterior a la terapia antipsicótica en un lapso de siete meses, sin embargo solo se presentó cambio en el IMC con toma de olanzapina y aripiprazol, siendo estos los más significativos, estos resultados se asemejan con distintos estudios previos,^{xxxv xxxvi} mientras que la incidencia del resto de los antipsicóticos utilizados en este estudio fue nula.

En cuanto a la presión arterial, se encontró una elevación de la TA con el uso de olanzapina, teniendo este resultado similar al obtenido en otros estudios.^{xxxvii} Así mismo se encontró elevación de TA con risperidona, sin embargo el paciente ya presentaba elevación de TA desde la primer toma.

Uno de los cambios más significativos que se encontró fue en el perfil lipídico, en primera estancia la presencia de hipertrigliceridemia aumentándose en pacientes con uso de olanzapina, sin embargo el uso de quetiapina fue el que presentó mayor porcentaje de elevación de triglicéridos teniendo efectos similares con estudios previos.^{xxxviii xxxix}. En cuanto al estudio de HDL notamos que hubo una mejoría de cifras lipídicas en la mayoría de los pacientes, y sin cambios en pacientes que usaron haloperidol y olanzapina, se pudo observar la

disminución del número de pacientes con hipoalfalipoproteinemia, teniendo efectos similares a estudios previos.^{xi}

Al analizar los valores de toma de glicemia sérica se detectaron diferencias significativas en cuanto a la elevación de glicemia principalmente en cuanto a la toma de risperidona y aripiprazol, el resto de los fármacos no se encontró aumento de glicemia, estos resultados difieren en cuanto al tipo de antipsicóticos usados en otros estudios,^{xii} como la olanzapina que en nuestro estudio no tuvo una elevación significativa.

El síndrome metabólico tiene mayor prevalencia en personas con rango de edad de 31 a 45 años del 37,5% y en rangos de 40 a 49 años del 18,3%-39,4%.^{xiii} Encontramos en nuestro estudio que el antipsicótico que presentó en mayor porcentaje síndrome metabólico fue la risperidona, sin embargo con el uso de aripiprazol el 50% de los pacientes lo desarrollaron, siendo estos resultados efectos similares a estudios realizados con anterioridad.^{xiii}

Al evaluarse las alteraciones metabólicas en los pacientes que participaron en nuestro estudio encontramos múltiples afectaciones cardiometabólicas, sin embargo no se presentan diferencias estadísticamente significativas al comparar la primera toma y la segunda toma para IMC, HDL, Triglicéridos, Glucosa, Presión Arterial y Síndrome Metabólico.

CONCLUSIÓN.

Los pacientes con uso de antipsicóticos presentan un mayor riesgo de desarrollo de síndrome metabólico, por tal motivo es de gran importancia la realización de un manejo integral por el personal de salud del Hospital de Salud Mental de Tijuana, realizando promoción y prevención a la salud, principalmente favoreciendo el estilo de vida y realización de ejercicio diario, así como seguimiento estrecho de estudios paraclínicos en los meses posteriores al inicio de la terapia antipsicótica.

ANEXOS.



**CONSENTIMIENTO INFORMADO
PARA PARTICIPAR EN EL ESTUDIO METABÓLICO EN PACIENTES QUE RECIBEN
TRATAMIENTO CON MONOTERAPIA ANTIPSICÓTICA EN EL HOSPITAL DE SALUD
MENTAL DE TIJUANA.**

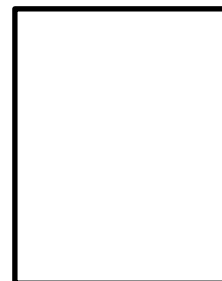
He leído la información proporcionada o me ha sido leída. He tenido la oportunidad de preguntar sobre ella y se me ha contestado satisfactoriamente las preguntas que he realizado. Consiento voluntariamente participar en esta investigación como participante y entiendo que tengo el derecho de retirarme de la investigación en cualquier momento sin que me afecte en ninguna manera mi cuidado médico. Los datos de mi participación permanecerán con carácter estrictamente confidencial en el centro de investigación. Si se publica la información obtenida de este estudio, el reporte será redactado de modo tal que nadie pueda identificar mis datos personales e identidad.

Nombre del Participante: _____

Firma del Participante: _____

Fecha: _____

Día /mes / año



Huella índice derecho

CONSENTIMIENTO INFORMADO.

Por favor, lea esta forma informativa con cuidado. Tómese el tiempo para hacer todas las preguntas que desee. El personal del estudio le explicará cualquier término o información que no comprenda con claridad.

Un comité de ética y un comité de investigación con revisión independiente responsable por la conducta ética y los principios científicos en este centro de investigación han aprobado este estudio. Por favor, lea esta información cuidadosamente. Tome su tiempo para preguntar las dudas que tenga. El personal del estudio le explicará cualquier término o información que no comprenda con claridad.

Usted está siendo invitado a participar en este estudio de investigación clínica donde se realizara un procedimiento de toma de muestras de sangre (perfil de lípidos y hemoglobina glicosilada) con la finalidad de detectar el desarrollo de un síndrome metabólico. Esta modalidad de investigación es debido a que se quiere determinar si el tratamiento antipsicótico tiene relación con el síndrome metabólico. Pues actualmente solamente se cuenta con la referencia de investigaciones similares

Antes de decidir si usted desearía participar en este estudio, por favor, lea esta información cuidadosamente y discútala con cualquier persona que usted prefiera antes de aceptar participar. Esto explica el estudio.

Se le tomaran muestras de sangre (perfil de lípidos y hemoglobina glicosilada) para conocer el estado metabólico, las muestras serán llevadas al laboratorio y los resultados serán analizados por el responsable de esta investigación, es usted considerado para este estudio por llevar un tratamiento antipsicótico.

La participación en este estudio es completamente voluntaria; usted no está obligado a formar parte del mismo. La negativa a participar no afectará cualquier beneficio para el cual usted de otra forma tenga derecho.

La finalidad de este estudio es totalmente investigativo.

DATOS SOCIODEMOGRAFICOS:

EDAD _____ **AÑOS** **GENERO** MASCULINO
FEMENINO
ESTADO CIVIL NUNCA CASADO CASADO DIVORCIADO/SEPARADO
VIUDO
VIVE CON PADRE(S) CONYUGE HIJOS
OTRO _____
AÑOS DE EDUCACION _____ **AÑOS**
OCUPACION EMPLEADO DISCAPACITADO DESEMPLEADO HOGAR
ESTUDIANTE JUBILADO

DATOS CLINICOIS:

INSTITUCION PRIVADA PUBLICA ACADEMICA
SERVICIO AMBULATORIO HOSPITALARIO
NUMERO DE HOSPITALIZACIONES PSIQUIATRICAS EN LA VIDA _____
¿EN LOS ULTIMOS 12 MESES, CONSUMISTE 3 BEBIDAS ALCOHOLICAS EN MENOS DE 3 HORAS, EN 3 OCASIONES O MAS? SI NO
¿EN LOS ULTIMOS 12 MESES, CONSUMISTE? MARIHUANA HEROINA TRANQUILIZANTES
CRYSTAL HALUCINOGENOS
¿EN LOS ULTIMOS 12 MESES, CUANTOS CIGARRILLOS FUMASTE AL DIA?

DIAGNOSTICO PSIQUIATRICO PRINCIPAL:
OTRO DIAGNOSTICO (EJES I, II, III):
MEDICAMENTOS Y DOSIS (GENERICOS):

PARAMETROS METABOLICOS:

PESO _____ LBS/KGS ESTATURA _____ INCHES/CM TA _____ mm Hg
CIRCUNFERENCIA ABDOMINAL _____ INCHES/CM
GLUCOSA _____ COLESTEROL TOTAL _____ HDL _____ LDL _____
TRIGLICERIDOS _____ Hgb GLICOSILADA _____

MacArthur	
Piensa que esta escalera representa el lugar donde se encuentra la población de tu comunidad. En la parte de arriba esta la gente que le va mejor – los que tienen mas dinero, la mejor educación, y los empleos mas respetados. En la parte de abajo, esta la gente que la va peor – los que tienen menos dinero, menos educación, y con los empleos menos respetados o están desempleados. Entre más arriba te encuentres en la escalera, mas cerca estas de las personas que les va mejor; entre más abajo te encuentres, mas cerca estas de las personas que les va peor. ¿Donde te colocarías en esta escalera? Por favor marca con una “X” el peldaño donde piensas que te encuentras en este momento de tu vida, en relación al resto de la gente en tu comunidad.	
Desarrollada por Nancy Adler y Judith Stewart, 2007	

LTE	
1. Considerando un periodo de 7 días (una semana), ¿Cuántas veces en promedio haces el siguiente tipo de ejercicio por más de 15 minutos durante tu tiempo libre? Escriba en cada cuadro el numero apropiado:	
Actividad	Veces a la semana
a. EJERCICIO AGOTADOR (CORAZON LATIENDO RAPIDAMENTE) (por ejemplo correr, trotar, hockey, futbol, futbol americano, squash, basquetbol, esquiar de distancia, judo, patinar, nado vigoroso, ciclismo vigoroso de larga distancia)	
b. EJERCICIO MODERADO (NO AGOTADOR) (por ejemplo caminar rápido, beisbol, tenis, ciclismo ligero, voleibol, bádminton, nado suave, esquiar alpino, baile folklórico y popular)	
c. EJERCICIO LEVE (ESFUERZO MINIMO) (por ejemplo yoga, arco, pescar en un rio, boliche, herraduras, golf, trineo de nieve, caminar despacio)	
2. Considerando un periodo de 7 días (una semana), durante tu tiempo libre, ¿que tan seguido efectúas cualquier actividad regular lo suficiente como para sudar (corazón palpitando rápidamente)?	☐ Seguido ☐ Algunas Veces ☐ Nunca/Raramente
Desarrollado por Godin y Shephard, 1997	

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.

- ¹ Roman E, Bujan Ma, Ortega FJ, García MC. Síndrome metabólico y antipsicóticos. Revista Asociación Gallega de psiquiatría 136-138.
- ¹ Ortiz Lobo A, Dela Mta Ruiz I. Nuevos antipsicóticos. Sistema Nacional de Salud. Vol 25 No 1.
- ³ Díaz E. Síndrome X o Síndrome Metabólico. Salud Actual [on line] 2005 [fecha de acceso 12 de diciembre de 2006].
- ⁴ Kannel WB, McGee DL. Diabetes and Cardiovascular disease. The Framingham Study. J AM Med Assoc 1997; 241: 2035- 2038
- ⁵ Reaven GM. Role of insulin resistance in human disease. Diabetes 1988; 1595-1607
- ⁶ Dr. Antonio González Chávez. Consenso Mexicano sobre el Tratamiento Integral del Síndrome metabólico. Revista Mexicana de Cardiología. Vol. 13. Num 1. 2002
- ⁷ Alegría E., Castellano JM y Alegría. Obesidad, síndrome metabólico y diabetes: implicaciones cardiovasculares y actuación terapéutica. Rev. Esp. Cardiología 2008; 61: 752-64
- ⁸ Metabolic syndrome [page on Internet]. Dallas: American Heart Association, Inc.; c2009 [updated 2009 Dec 16; cited 2009 Sep 12].
- ⁹ González, Alexanderson, Alvarado y col. Consenso mexicano sobre el tratamiento integral del síndrome metabólico. MED Int Mex 2002, 18: 12-41.
- ¹⁰ Carrillo Esper R, Sánchez Zúñiga M, Elizondo S, Síndrome metabólico. Artículo original. Facultad de medicina UNAM.
- ¹¹ López. A; Raul, Rodrigo P. Nutrition and metabolic syndrome. Nutricion clínica y dietética hospitalaria. 2012, 32 (3). 92-97
- ¹² Simmons, R. et. al. El síndrome metabólico: concepto útil de herramienta clínica. Informe de la OMS de Expertos. Diabetología 2010; 53: 600-5.
- ¹³ Roberts CK, Barnard RJ. Effects of exercise and diet on chronic disease. J Appl Physiol 2005; 98: 3-30.
- ^{xiv} Sónsors García, Ceruelo J. Antipsicóticos típicos y atípicos. Terapéutica APS Vol. 14 (10); 2007
- ^{xv} Gardner DM, Baldessarini RJ, Waraich P. Modern antipsychotic drugs: a critical overview. CMAJ. 2005;172:1703-11.
- ^{xvi} Catálogo Oficial del Consejo General de Colegios de Farmacéuticos. 2006
- ^{xvii} Ventriglio. A; Gentile. A; Stella. E; Bellomo. A. Metabolic issues in patients affected by schizophrenia: clinical characteristics and medical management. Frontiers in Neuroscience, 2015
- ^{xviii} Gonzalez Lema I, Ubeira Bao B, Maestro Saavedra F; "Que locura de antipsicóticos, una revisión práctica"; Habilidades e Terapéutica. 2013. Vol 19 Pag 184-189.
- ^{xix} Schneider LS, Pollock VE, Lyness SA. A metaanalysis of controlled trials of neuroleptic treatment in dementia. J Am Geriatr Soc. 1990;38:553-63.

- ^{xx} Ceruelo, J. et. al. Antipsicóticos típicos. Antipsicóticos atípicos. Terapeutica en APS. Vol. 14 (10); 2007
- ^{xxi} Topuszanska. U; Skorzynska-Dziduszko. K; Lupa-Zatwarnicka. K; Makara-Studzinska. M. Mental Illness and metabolic syndrome- a literatura review. *Annals of Agricultural and Environmental Medicine*. 2014, Vol 21, No 4, 815-821
- ^{xxii} Reist C., et. al. Segunda generación de antipsicóticos y los trastornos relacionados con el metabolismo en los pacientes con esquizofrenia. Un estudio observacional fármaco- epidemiología de 1998 a 2000. *Clin Psychopharmacol*. 2007; 27: 46-51.
- ^{xxiii} McEvoy JP, Meyer JM, et al. Prevalencia del síndrome metabólico en pacientes con esquizofrenia: resultados iniciales de los antipsicóticos de Ensayos Clínicos de Eficacia de Intervención (CATIE) de prueba esquizofrenia y la comparación con las estimaciones nacionales de NHANES III. *Schizophr Res*. 2005; 80: 19-32.
- ^{xxiv} Asociación Americana de Diabetes, la Asociación Americana de Psiquiatría, la Asociación Americana de Endocrinólogos Clínicos, Nort. Conferencia de Desarrollo de Consenso sobre drogas antipsicóticas y Obesidad y Diabetes. *Diabetes Care*. 2004; 27: 596-601.
- ^{xxv} Newcomer JW. Generación (atípicos) antipsicóticos y efectos metabólicos Segunda. Una revisión exhaustiva de la literatura. *CNS Drugs*. 2015; 19 Suppl 1: 1-93.
- ^{xxvi} Musil, R; Obermeier, M; Russ, P; Hamerle, M. Weight gain and antipsychotics: a drug safety review. *Expert Opinion* 2014
- ^{xxvii} Tighe S, Dinan T. Una visión general de la central de control de la regulación del peso y el efecto de la medicación antipsicótica. *J Psychopharmacol*. 2005; 19 Suppl: 36-46.
- ^{xxviii} Mulder H, Franke B, et al. La asociación entre los polimorfismos del gen HTR2C y el síndrome metabólico en pacientes con esquizofrenia. *J Clin Psychopharmacol*. 2007; 27: 338-43.
- ^{xxix} Rojo E. L; Gaspar, P; Silva, H; Risco, L; Arena, P; Cubillos-Robles, K; Jara, B. Metabolic syndrome and obesity among users of second generation antipsychotics: Aglobal challenge for odern psychopharmacology. *Pharmacological Research*. 2015. 74-85.
- ^{xxx} Nasrallah HA, et al. Las bajas tasas de tratamiento para la hipertensión, la dislipemia y la diabetes en la esquizofrenia: Los datos de la muestra de ensayo CATIE esquizofrenia al inicio del estudio. *Schizophr Res*. 2006; 86: 15-22.
- ^{xxxi} Montes JM, Rodríguez JL, Balbo E, Sopelana P, Martin E, Soto JA, et al. Mejora en los trastornos metabólicos relacionados con antipsicóticos-en pacientes con esquizofrenia cambió a la ziprasidona. *Prog Neuropsychiatry Biol Psiquiatria*. 2007; 31: 383-8.
- ^{xxxii} Encuesta Nacional de Salud 2010. *Arch Cardiológia Mex* 2003;73:62.
- ^{xxxiii} Campos-Mondragón M, Oliart Ros R, Méndez M, Angulo G. Síndrome metabólico y su correlación con los niveles séricos de urea, creatinina, ácido úrico, en adultos de Veracruz. *Revista Biomedicina* 2010;21;67-75.
- ^{xxxiv} Nash A. Crosstalk between insulin and dopamine signaling: A basis for he metabolic effects of antipsychotic drugs. *Hournal of Chemical Neuroanatomy*. 2016.

- ^{xxxv} Scheneider LS, Dagernan K, Insel PS. Efficacy and adverse effects of atypical antipsychotics for dementia: Meta-analysis of randomized, placebo-controlled trials. *Am J Geriatr Psychiatry*. 2006;14:191–210
- ^{xxxvi} Buse JB. Metabolic side effects of antipsychotics: focus on hyperglycemia and diabetes. *J Clin Psychiatry* 2002;63(Suppl.4):37-41
- ^{xxxvii} Martí'n-Baranera M, Armario-Garcia P, Sa'nchez-Ferri'n P. Prevalencia de hipertensio'n arterial en ancianos ingresados en centros sociosanitarios y residencias espan~olas: Estudio Geriatric HTA. *Med Clin*. 2006;127:681–7
- ^{xxxviii} Mart'nez Romero G, Peris Marti JF, Gomar Fayos J, Navarro Gosalbez M, Quintana Vargas I, Muelas Tirado J. Utilizaci3n de f3rmacos antipsic3ticos at'picos en ancianos institucionalizados y prevalencia de alteraciones metab3licas. *Farmacia Hospitalaria*. 2010;34(3) 139-147.
- ^{xxxix} Mu'oz P, Gallardo Roberto; Trastornos metab3licos en pacientes esquizofr3nicos tratados con clozapina. *Revista chilena de neuro-psiquiatria*. V 42, n1, Santiago Chile. 2004.
- ^{xl} Leitao Azevedo C, Rejane Guimaraes L, Guerra Belmonte M, Severio Gama C, Lobato M, Belmonte de Abreu P.S. Increased dyslipideia in schizophrenic outpatients using new generation antipsychotics. *REVISTA Brasileira de psiquiatria*. Vol 28. No 4, 2006.
- ^{xli} Meyer JM, A restrospective comparison of weight, lipid and glucose changes between risperidone an olanzapine treated inpatients: metabolic outcomes after 1 year. *The journal of clinical psychiatry*, 2002; 63 (5); 425-433.
- ^{xlii} Allison DB, Mentore JL, Heo M, et al. Antipsychotic-induced weight gain: a comprehensive research synthesis. *Am J Psychiatry* 1999;156:1686-96
- ^{xliii} Castro D'az L, Cabello Rangel H, Cuevas Pineda G, Reza Gardu'no H, Casta'eda Gonzalez C. Prevalencia de s'ndrome metab3lico en un hospital psiqui3trico de M3xico. *Actas Esp Psiquiatr* 2011;39(2):115-22.