



Enfermedad psiquiátrica y síndrome metabólico. Énfasis en el trastorno esquizofrénico

Víctor Manuel Joffre-Velázquez,* Gerardo García-Maldonado,*
Atenógenes H Saldívar-González,* Dolores Lin-Ochoa,* José Sosa-Herrera**

RESUMEN

Introducción: La mayoría de las personas con esquizofrenia presentan disturbios metabólicos. **Objetivo:** Revisar y describir los avances científicos relacionados con el síndrome metabólico, la esquizofrenia y la comorbilidad entre estos trastornos. **Método:** Se recurrió a las bases de datos PubMed, EbscoHost y OvidSP, incluyendo estudios de investigación relevantes publicados en idioma inglés en los últimos 10 años. **Resultados:** La incidencia de la esquizofrenia en promedio es de 15.2 casos en 100,000 personas por año, y la prevalencia del síndrome metabólico rebasa el 20%, que se incrementa con la edad hasta en más del 40%. La asociación de estos dos trastornos conforma un problema de salud pública, y en la actualidad algunos estudios reportan la comorbilidad en más del 70% de casos. **Conclusión:** Es necesaria una estricta vigilancia para prevenir la aparición de este síndrome en el paciente esquizofrénico.

Palabras clave: Esquizofrenia, síndrome metabólico, obesidad, psiquiatría, antipsicóticos atípicos.

ABSTRACT

Introduction: The most people with schizophrenia have metabolic disturbances. **Objective:** To make a general review and description of the scientific information published lately regarding metabolic syndrome, schizophrenia, and their comorbidity. **Methods:** We recurred to the databases PubMed, EbscoHost and OvidSP; it were included relevant studies published in english in the last 10 years. **Results:** The incidence of schizophrenia is on average 15.2 cases in 100,000 people per year and the prevalence of metabolic syndrome exceeds 20%, which increases with age until at over 40%. The combination of these disorders represent a public health problem at present, and some studies have reported comorbidity in 70% of cases. **Conclusion:** Its necessary a strict follow-up to prevent the development of this syndrome in schizophrenic patients.

Key words: Schizophrenia, metabolic syndrome, obesity, psychiatry, atypical antipsychotics.

INTRODUCCIÓN

Para la Organización Mundial de la Salud (OMS)¹ los trastornos mentales no deben definirse por la ausencia de salud mental, es decir, el análisis y comprensión de éstos debe hacerse con una perspectiva inte-

gral. Los trastornos psiquiátricos se consideran afecciones de importancia clínica que están caracterizados por alteraciones en los procesos de pensamiento, en la afectividad y en la conducta;² están causados por complejas interacciones de factores biológicos, socioculturales y genéticos, y se asocian a deficiencias graves en el funcionamiento social, familiar e individual. Diversos análisis llevados a cabo por la OMS señalan que las enfermedades psiquiátricas tienen una prevalencia puntual acumulada de 10% en la población adulta.¹ Algunas personas tienen el riesgo de desarrollar problemas de salud mental en cualquier momento de su vida, y uno de cada tres pa-

* Departamento de Investigación. Facultad de Medicina de Tampico «Dr. Alberto Romo Caballero», Universidad Autónoma de Tamaulipas (UAT).

** Facultad de Medicina de Tampico, UAT.

Recibido para publicación: 06/03/09. Aceptado: 23/03/09.

cientes con trastorno mental tarda hasta cinco años o más para que se le haga un diagnóstico correcto en centros especializados.³

En el año 2002, la Encuesta Nacional de Epidemiología Psiquiátrica realizada en México reportó que alrededor de seis de cada 20 mexicanos habían presentado trastornos psiquiátricos alguna vez en su vida.⁴ Desafortunadamente algunos expertos estiman que la incidencia de los trastornos mentales aumentará considerablemente en los próximos años. No es casual entonces, que en la actualidad se le esté dando un énfasis especial a la identificación, tratamiento y rehabilitación del enfermo psiquiátrico. A pesar de todo esto, todavía hay enfermos que enfrentan adversidades. El *cuadro I* señala algunas de éstas. Desde hace tiempo es motivo de interés y preocupación el que la mayoría de personas con enfermedad mental, y específicamente con esquizofrenia, tienen rangos elevados de disturbios metabólicos.⁵ El síndrome metabólico (SM) sin lugar a dudas es la expresión más clara de esta realidad y de esta preocupación. Tabaquismo, alcoholismo, uso y abuso de drogas, dieta inadecuada y falta de ejercicio, son factores de riesgo agregado para el desarrollo de este síndrome.⁶ El conocimiento de todas estas variables permite comprender porqué un paciente psiquiátrico es vulnerable al desarrollo de trastornos médicos comórbidos. En función de todos estos factores, el objetivo central de este trabajo fue revisar y describir los avances que en los últimos años se han logrado en el estudio de pacientes, específicamente esquizofrénicos, que desarrollan síndrome metabólico, considerando que la esquizofrenia es uno de los trastornos psiquiátricos más representativos y conocidos dentro del campo de la medicina. Esta asociación se analiza desde diversos ángulos de interés clínico, al ser una circunstancia ampliamente estudiada. Sin ser el objetivo primario de este trabajo, se hacen inicialmente algunas consideraciones descriptivas generales del trastorno esquizofrénico y del síndrome metabólico en forma independiente.

Cuadro I. Factores adversos en el paciente psiquiátrico.

- Deficiente contacto con servicios de salud.
- Poca accesibilidad a médicos especialistas en psiquiatría.
- Carencias económicas.
- Poca o nula información al enfermo y sus familiares sobre la naturaleza de la enfermedad mental.
- Percepciones erróneas sobre la naturaleza de los medicamentos.

MATERIAL Y MÉTODOS

Ser efectuó una búsqueda computarizada, utilizando las bases de datos electrónicas PubMed, EbscoHost y OvidSP, empleando como palabras clave los términos esquizofrenia, síndrome metabólico, adultos, enfermedad mental, pacientes, comorbilidad, trastorno psiquiátrico. Se le dio prioridad a los trabajos que presentaban una estricta metodología científica, sobre todo ensayos doble ciego controlados con placebo o metaanálisis, y que hubieran sido publicados en la última década.

Se incluyeron también publicaciones anteriores a este periodo, así como ensayos abiertos o reportes de casos si este grupo de investigadores, a través de un consenso de grupo, los consideraban relevantes. De cualquier manera, en todo momento se mantuvieron las mismas premisas de selección. La estructura de este trabajo se integra en dos partes. En la primera se abordan aspectos relevantes y generales relacionados con el síndrome metabólico y con la esquizofrenia en forma separada. En la segunda se hace referencia a las complicaciones metabólicas que un paciente psiquiátrico puede desarrollar, para finalmente abordar el tema central de esta revisión que es la comorbilidad entre los dos trastornos, y el impacto que tiene el uso de psicofármacos en estos casos.

RESULTADOS

Esquizofrenia

La esquizofrenia es considerada en la actualidad un trastorno del neurodesarrollo, se sabe que su presentación clínica se puede dar desde la infancia y adolescencia y no solamente en la edad adulta como se consideraba antiguamente. Este trastorno tiene una tendencia a la cronicidad, y la incapacidad que genera es producida principalmente por la presencia de déficits cognitivos y los denominados síntomas negativos de esta enfermedad dentro de los que destacan el aplanamiento afectivo, así como alogia, abulia y anhedonia.⁷ Esta entidad mórbida se caracteriza también por la presencia de pensamiento y conducta desorganizados, delirios y alucinaciones.⁸ El impacto final de esta entidad en el enfermo es la disfunción importante en las relaciones interpersonales, en la actividad en general y en el cuidado de sí mismo. De acuerdo a las clasificaciones actuales, la esquizofrenia puede ser de tipo paranoide, residual, catatónica, desorganizada o indiferenciada.^{8,9}

Al haber una heterogeneidad en la expresión fenotípica de este trastorno, en la actualidad los autores consideran que sería más conveniente no hablar de esquizofrenia, sino de «trastornos del espectro de esquizofrenia»; sin embargo, por el momento esta propuesta está siendo objeto de análisis. La incidencia del desorden es relativamente baja (en promedio 15.2 casos en 100,000 personas por año).¹⁰

Comorbilidad y factores de riesgo. Este padecimiento es una de las principales cargas globales de costos por enfermedad. Se asocia comórbidamente a entidades como adicciones, epilepsia, depresión, ansiedad y enfermedades médicas diversas, por sólo citar algunos ejemplos.¹⁰⁻¹³ Variables como aislamiento social, hospitalizaciones recurrentes, pérdidas significativas, rechazo, abandono de los tratamientos especializados, falta de ayuda externa e inestabilidad en el entorno familiar son sólo algunos de los factores de riesgo para el agravamiento de la enfermedad, o para la presencia de depresión e intentos suicidas en estos pacientes. Es relevante señalar que esta última eventualidad es una causa de muerte importante en este grupo etéreo. Se estima que hasta 13% de pacientes esquizofrénicos llegan a consumirlo.¹⁴

Genética y consideraciones neurobiológicas. En 80% de casos se involucran factores hereditarios en la génesis de la enfermedad. Ha sido sobresaliente el descubrimiento de distintos marcadores genéticos en este trastorno, como los encontrados en los cromosomas: 6p24-22, 8p22-21, 22q11-12, 13q14-32, 5q21-31, 18p22-21, 10p15-11 6q21 y 1q21-22.¹⁵⁻²⁶ Algunos investigadores han señalado que la aparición de las manifestaciones clínicas parecen coincidir con las denominadas «etapas de poda neuronal» determinadas genéticamente,^{27,28} las cuales suceden en momentos específicos del desarrollo del individuo, lo que podría explicar la variabilidad cronológica en la aparición de los síntomas esquizofrénicos.

Estudios *postmortem* han permitido identificar cambios estructurales en la masa cerebral de estos pacientes. Se destacan la presencia de atrofia del área de Broca, disminución de sustancia gris y blanca del área de Wernicke, atrofia del hipocampo y disminución de las áreas de los lóbulos frontales y del lóbulo temporal derecho.^{29,30} Por su parte, estudios con resonancia magnética han evidenciado alteraciones en el lóbulo temporal medial, la circunvolución temporal superior, el lóbulo parietal, así como en cerebelo, ganglios basales, cuerpo calloso y tálamo.^{30,31}

Pero ha sido con el uso de la tomografía por emisión de positrones (PET por sus siglas en inglés) y

la tomografía por emisión de fotón único (SPECT por sus siglas en inglés), donde se ha logrado cuantificar deficiencias en el flujo sanguíneo y el metabolismo cerebral en áreas frontales y temporolímbicas en estos pacientes, que son fundamentales para la integración de procesos cognitivos complejos.^{28,32,33}

Síndrome metabólico

El síndrome metabólico (SM) es una entidad clínica determinada genéticamente, condicionada por factores ambientales y que aparece con amplias variaciones fenotípicas en personas con una predisposición endógena. Si bien el término síndrome metabólico (SM) fue introducido por la OMS en el año 1998,¹ desde la década de 1920 la relación existente entre las alteraciones metabólicas lipídicas y de la glucosa, así como la insulinoresistencia, obesidad, las cifras elevadas en la presión arterial y la morbilidad de origen aterosclerótico, comenzaron a cobrar importancia.^{34,35}

Incidencia y prevalencia. La incidencia y prevalencia del síndrome metabólico se ha incrementado en las últimas décadas, lo que avala su relevancia epidemiológica. La prevalencia de acuerdo a la Tercera Encuesta Nacional de Salud Americana (NHANES III por sus siglas en inglés)³⁶ donde se incluyeron a 8,800 individuos no institucionalizados fue de 24% para varones y 23.4% para mujeres. Este estudio demostró también que la prevalencia aumenta de forma paralela con la edad y supera 40% en los mayores de 60 años. Además, los sujetos que eran portadores de SM mostraron mayor prevalencia de cardiopatía isquémica que de diabetes mellitus (DM).³⁷ Análisis subsiguientes del NHANES III han demostrado que el SM se asocia con accidentes cerebrovasculares,³⁸ microalbuminuria³⁹ e insuficiencia renal.⁴⁰

Estudios de cohortes como los de Framingham,⁴¹ WOSCOPS (por sus siglas en inglés de **Estudio** de Prevención Primaria de Infarto del Miocardio),⁴² *Women's Health Study* (Estudio para la Salud de la Mujer)⁴³ o el Proyecto San Antonio para el estudio del Corazón,⁴⁴ han encontrado prevalencias similares. Estos trabajos han corroborado además la importante asociación del SM con la cardiopatía isquémica y con la proteína C reactiva (PCR).

El seguimiento de las cohortes ha documentado también que este síndrome es un potente predictor de la aparición de DM. Trabajos desarrollados en India,⁴⁵ Irán,⁴⁶ y Japón,⁴⁶ donde las prevalencias han sido menores, sugieren que es necesario elaborar criterios diagnósticos de SM adaptados para cada re-

gión. Un estudio efectuado en México demostró que la prevalencia del síndrome metabólico según criterios de la OMS fue estimada en 26.6%.⁴⁷ Sin embargo, en el año 2007 la prevalencia encontrada para este síndrome fue de 41.2% en la población urbana de escasos recursos económicos, de 45.4% en poblaciones con mejores condiciones económicas y de 24.6% en la zona rural.⁴⁸

Genética y factores relacionados. Se han identificado preliminarmente algunos marcadores genéticos para el SM en los cromosomas 3q27 y 16p13, y en otros como el 7, 12, 14 y 15,⁴⁹ pero también se ha puesto atención a polimorfismos encontrados en genes que codifican para adiponectina, receptores beta adrenérgicos, calpaína-10, factor alfa de necrosis tumoral y algunas enzimas.^{50,51}

Las modificaciones metabólicas generadas por la acumulación de ácidos grasos de cadena larga en algunas áreas cerebrales, la toxicidad pancreática ejercida por estos productos, la disminución de la captación periférica de glucosa, la disminución de la secreción de insulina y el aumento de triglicéridos y del colesterol de baja densidad, son algunos de los fac-

tores que en conjunto dan lugar al síndrome metabólico como tal.^{52,53}

Además de la susceptibilidad genética, esta entidad precisa de factores como la obesidad central o abdominal, el sedentarismo y la dieta hipercalórica.

Otros factores relacionados son: hiperuricemia, hipercoagulabilidad y defectos de la fibrinólisis, hiperleptinemia, leucocitosis, elevación de la velocidad de sedimentación globular, hiperandrogenismo, hígado graso, cálculos biliares y osteoporosis.^{54,55}

Como se muestra en el *cuadro II*,⁵⁶⁻⁶⁰ muchas organizaciones han propuesto criterios para el diagnóstico del SM. A pesar de algunas diferencias en los criterios, la versión actualizada de los criterios del Programa Nacional para la Educación sobre el Colesterol a través del Panel para el Tratamiento del Adulto con Colesterol (NCEP-ATP III por sus siglas en inglés) y los criterios de la Federación Internacional de Diabetes (IDF por sus siglas en inglés) tienden a identificar la misma proporción de pacientes con SM, por lo que son los más utilizados en diversos proyectos de investigación científica nacionales e internacionales.⁶¹

Cuadro II. Criterios diagnósticos del síndrome metabólico.⁵⁶⁻⁶⁰

<i>Criterio</i>	<i>OMS</i>	<i>NCEP-ATP III</i>	<i>IDF</i>
Resistencia a la insulina	AGA DM2 Sensibilidad disminuida a la insulina	Ninguno	Ninguno
Obesidad	Dos o más de los siguientes: RCC: H: > 0.9, M: > 0.85 y/o IMC > 30	Tres o más de los siguientes: PA (cm): H ≥ 102, M ≥ 88	PA elevado según la población (Latinos: H ≥ 90 cm, M ≥ 80 cm) Más dos de los siguientes:
Dislipidemia	TG: ≥ 150 mg/dL y/o HDL (mg/dL): H < 35, M < 39	TG ≥ 150 mg/dL o con medicamentos para disminuir TG. HDL (mg/dL): H < 40, M < 50 o con medicamentos para aumentar HDL	TG ≥ 150 mg/dL o con medicamentos para disminuir TG. HDL (mg/dL): H < 40, M < 50 o con medicamentos para aumentar HDL
TA	≥ 140/90 mm Hg	≥ 130/85 mm Hg o en tratamiento antihipertensivo	≥ 130/85 mmHg o en tratamiento antihipertensivo
Glicemia	AGA, IC o DM2	≥ 110 mg/dL, incluyendo DM o con medicamentos antidiabéticos	≥ 110 mg/dL, incluyendo DM
Otros	Microalbuminuria	Ninguno	Ninguno

Abreviaturas: AGA = Alteración de la glucosa en ayuno. RCC = Relación cintura-cadera. PA = Perímetro abdominal. H = Hombres. M = Mujeres. TG = Triglicéridos. HDL = Lipoproteínas de alta densidad. TA = Presión arterial.

Complicaciones metabólicas en el paciente psiquiátrico

Ya se comentó que los pacientes con trastornos psiquiátricos presentan con elevada frecuencia tabaquismo, sobrepeso u obesidad, dislipidemia e hiperglicemia, que constituyen factores de riesgo para una mayor morbilidad. Se estima que estos enfermos tienen una esperanza de vida hasta tres décadas menor en comparación con el resto de la población.⁶² Estos factores de riesgo se asocian a su vez a situaciones de tipo socioeconómico como es la falta de empleo, la dificultad para acceder a un servicio médico especializado, el estigma social, la deficiente o nulo apoyo familiar y la falta de información, por sólo citar algunos ejemplos.⁶³ La mayoría de los estudios de investigación sobre el síndrome metabólico en pacientes psiquiátricos se centran en adultos que son portadores de depresión y esquizofrenia.^{63,64} Aunque es poca la evidencia, se sabe que el SM se presenta también en pacientes con otras entidades mórbidas como el trastorno bipolar.⁶⁵ Otros trabajos han documentado que los enfermos psiquiátricos con problemas en el consumo de alcohol presentan menor incidencia de SM, lo que para algunos investigadores puede deberse a un «efecto protector» ejercido por esta sustancia, que se pierde conforme el consumo se vuelve excesivo.⁶⁶ En pacientes con un primer episodio psicótico, no necesariamente esquizofrénico, el riesgo metabólico también es alto. Al respecto, Attux y colaboradores establecieron en su estudio la presencia del síndrome en 29.5% de estos pacientes luego de seis meses de seguimiento.⁶⁷ En la investigación realizada por Yaffe y asociados, durante el periodo comprendido de 1997 al 2002, se concluyó que existe un riesgo para el desarrollo de trastornos cognitivos, amnesia y demencia en pacientes de la tercera edad portadores de SM, y que además presenten elevado nivel sérico de componentes proinflamatorios.⁶⁸ Las variables peso corporal, índice de masa corporal, circunferencia de cintura, lípidos plasmáticos en ayuno, glucosa plasmática en ayuno y/o postprandial y presión arterial se recomienda que sean evaluadas en forma periódica en los enfermos psiquiátricos.⁶⁹⁻⁷²

Comorbilidad del síndrome metabólico en el paciente esquizofrénico

Kato y colaboradores evaluaron la presencia del SM en 48 pacientes esquizofrénicos, concluyendo que hasta el 74% de los individuos de ascendencia hispana presentaban SM en comparación con los sujetos no hispanos.⁷³ Existen cada vez más datos que seña-

lan a la esquizofrenia como una enfermedad que favorece el desarrollo de SM.^{74,75} Este síndrome es importante en estos enfermos no sólo por la morbilidad que produce, sino porque influye sustancialmente en la evolución clínica de ambos procesos mórbidos, en el apego a los tratamientos y en la mayor prevalencia de síntomas psicóticos y depresivos.⁷⁶

Las alteraciones metabólicas pueden estar presentes desde el primer episodio esquizofrénico o incrementar su prevalencia en relación con la duración del padecimiento. Se estima que a los diez años de diagnosticada la enfermedad, la circunferencia abdominal se incrementará y los valores de glucosa serán anormalmente altos en comparación a los valores obtenidos inicialmente.⁷⁷

La propuesta de que estos pacientes, previo al desarrollo del SM, presentan un estado hipometabólico se ha establecido con el propósito de explicar la disfunción prefrontal existente en estos sujetos, que es evidente incluso antes de la presencia de las manifestaciones agudas de esta enfermedad mental.^{78,79} El esquizofrénico tiene tendencia a poseer mayor número de familiares con obesidad, y hasta 30% de familiares con DM, hipertensión arterial y otro tipo de enfermedades cronicodegenerativas.^{80,81,82}

Se estima que 60% de la mortalidad del paciente esquizofrénico es atribuible a enfermedades físicas de las cuales la mayor parte son cardiovasculares, algo comprensible si se toma en cuenta su estilo de vida sedentario.^{83,84,85} Otros estudios han encontrado que estos sujetos presentan niveles elevados de corticotropina, lo que puede indicar una hiperactividad del eje hipotálamo-hipófisis-adrenal que favorece la susceptibilidad al desarrollo de alteraciones metabólicas.⁸⁶ Esta idea, sin embargo, ya había sido propuesta previamente por Elman y colaboradores en 1998.⁸⁷

Medicamentos antipsicóticos y sus implicaciones metabólicas

Es de destacar la relación establecida entre medicamentos antipsicóticos y sus efectos metabólicos, estando más involucrados los antipsicóticos denominados atípicos.^{88,89} El riesgo para producir afectación metabólica varía de acuerdo al medicamento (*Cuadro III*).^{90,91}

Cuadro III. Antipsicóticos atípicos y nivel de riesgo de afectación metabólica.^{90,91}

Alto riesgo	Clozapina	Olanzapina
Riesgo intermedio	Risperidona	Quetiapina
Mínimo o insignificante	Aripiprazol	Ziprasidona

Sin embargo, esta circunstancia también dependerá de la individualidad de la respuesta metabólica-dislipidémica de cada paciente psiquiátrico. El medicamento antipsicótico puede no sólo causar obesidad y en consecuencia hipertrigliceridemia, se ha observado esta última alteración en ausencia de sobrepeso u obesidad.^{91,92} Algunos pacientes presentan prediabetes sin cambios en su peso corporal, posiblemente causada por resistencia a la insulina independiente del tejido adiposo.⁹² Se ha especulado también que la hipertensión arterial puede ser suprimida no intencionadamente por el medicamento antipsicótico al producir efectos anticolinérgicos y bloqueo de los receptores alfa adrenérgicos, esto es importante si tomamos en cuenta que la hipertensión es un criterio diagnóstico para la identificación del SM.⁹³

Los factores que ocasionan el consecuente sobrepeso u obesidad debido al tratamiento incluyen alteraciones en el equilibrio metabólico, aumento del apetito y disminución de la actividad física. El incremento en el apetito se produce también al inhibir la actividad de algunos neurotransmisores monoaminérgicos en el sistema nervioso central, sobre todo serotoninérgicos.⁹⁴

Algunos autores han señalado que estos medicamentos aparentemente producen también un aumento en la concentración del factor de necrosis tumoral (TNF- α por sus siglas en inglés), ocasionando una desensibilización de receptores, lo que afecta la función del mecanismo de control de peso corporal.^{94,95} El Ensayo Clínico para Evaluar la Efectividad de los Antipsicóticos (CATIE por sus siglas en inglés), realizado por Lieberman y colaboradores en el 2005, generó conocimientos acerca de la seguridad, tolerabilidad y efectividad de los antipsicóticos atípicos.⁹⁶ Los resultados fueron consistentes con los preocupantes efectos metabólicos de este grupo de medicamentos. La olanzapina fue el agente principalmente relacionado con el aumento de peso corporal (alrededor de 0.9 kg/mes). El conocimiento de los efectos adversos es fundamental para un adecuado seguimiento clínico eficiente, confiable y trascendente a corto y largo plazo en beneficio del paciente psiquiátrico, considerando que estos efectos no necesariamente prohíben el uso de estos psicofármacos.⁹⁷

CONCLUSIONES

El paciente esquizofrénico posee un riesgo mayor en comparación a la población general para el desarrollo de síndrome metabólico y sus complicaciones como la enfermedad cardiovascular y la diabetes mellitus.

Este hecho se agrava por la presencia de múltiples factores de riesgo que es habitual encontrar en este grupo étnico en mayor proporción que en individuos de la población general, como vida sedentaria, tabaquismo, alcoholismo, dieta inadecuada, uso de medicamentos antipsicóticos, sobrepeso u obesidad independientemente de algunos factores genéticos.

Esta realidad ha generado la necesidad de desarrollar estrategias para fortalecer una estricta vigilancia clínica, dada la incrementada mortalidad. Las personas con enfermedad mental, y específicamente con esquizofrenia, tienen un potencial de vida menor principalmente por el riesgo cardiometabólico. Otros factores de riesgo son pobreza y falta de acceso a servicios médicos. Existe la necesidad de orientar e informar al paciente psiquiátrico y a sus familiares acerca de este síndrome, así como de cambiar hábitos en la alimentación y en el ejercicio físico.⁹⁸ Datos obtenidos de diversos estudios demuestran particularmente la relación existente entre los fármacos antipsicóticos y el aumento de peso corporal, intolerancia a la glucosa y dislipidemia; sin embargo, esto no implica la no prescripción, pero se debe valorar cuál fármaco en particular puede ser más benéfico para determinado paciente.

La consideración del riesgo-beneficio deberá estar basada siempre en la práctica de una medicina basada en evidencia y en el siempre fundamental juicio clínico.⁹⁹ Es fundamental difundir todos estos tópicos en la comunidad médica en general, sobre todo en aquellos especialistas que por alguna razón médica deben atender a personas con enfermedad mental en general y trastorno esquizofrénico en particular.

BIBLIOGRAFÍA

1. Informe sobre la salud en el mundo. Organización Mundial de la Salud. 2001 Salud mental: nuevos conocimientos, nuevas esperanzas. Disponible en: http://www.who.int/whr/2001/en/whr01_es.pdf
2. ICD-10 Classification of Mental and Behavioural Disorders: Clinical descriptions and diagnostic guidelines. Health World Organization 1992.
3. Pineda C. Síndrome metabólico: definición, historia, criterios. *Colomb Med* 2008; 39: 96-106.
4. Medina-Mora ME, Borges G, Lara MC, Benjet C, Blanco JJ, Fleiz BC et al. Prevalencia de trastornos mentales y uso de servicios: resultados de una Encuesta Nacional de Epidemiología Psiquiátrica en México. *Salud Mental* 2003; 26: 1-16.
5. Robertson GS, Hori SE, Powell KJ. Schizophrenia: An integrative approach to modeling a complex disorder. *J Psychiatry Neurosci* 2006; 31: 157-167.
6. Saha S, Chant D, Welham J, McGrath J. A systematic review of the prevalence of schizophrenia. *Plos Med* 2005; 2: 413-433.

7. Olsen L, Hansen T, Jakobsen KD, Djurovic S, Melle I, Agartz I et al. The estrogen hypothesis of Schizophrenia implicates glucose metabolism: Association study in three independent samples. *Med Genet* 2008; 9: 1-13
8. American Psychiatric Association. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*. 4th ed. Washington, DC; 2000.
9. Mendoza BF. Síndrome metabólico, tratamiento y riesgo de diabetes mellitus. *Acta Neurol Colomb* 2007; 23: 77-89.
10. Qin P, Xu H, Laursen TM, Vestergaard M. Risk for Schizophrenia and schizophrenia-like psychosis among patients with epilepsy: Population based cohort study. *BMJ* 2005; 331: 1-6.
11. Sevy S, Burdick KE, Visweswaraiiah H, Abdelmessih S, Lukin M, Yechiam E et al. Iowa gambling task in schizophrenia: A review and new data in patients with schizophrenia and co-occurring cannabis use disorders. *Schizophr Res* 2007; 92: 74-84.
12. Srisurapanont M, Likhitsathian S, Boonyanaruthee V, Jarusuraisin N. Metabolic syndrome in thai schizophrenic patients: a naturalistic one-year follow-up study. *BMC Psychiatry* 2007; 7: 1-6.
13. Toalson P, Ahmed S, Hardy T, Kabinoff G. The Metabolic Syndrome in Patients With Severe Mental Illnesses. *Prim Care Companion J Clin Psychiatry* 2004; 6: 152-158.
14. Pompili M, Amador XF, Girardi P, Harkavy-Friedman J, Harrow M, Kaplan K et al. Suicide risk in schizophrenia: learning from the past to change the future. *Ann Gen Psychiatry* 2007; 6: 1-22.
15. M Lin, Curtis D, Williams N, Arranz M, Nanko S, Collier D et al. Suggestive evidence for linkage of schizophrenia to markers on chromosome 13q14.1-q32. *Psychiatr Genet* 1995; 5: 117-126.
16. Blouin JL, Dombroski BA, Nath SK, Lasseter VK, Wolyniec PS, Nestadt G et al. Schizophrenia susceptibility loci on chromosomes 13q32 and 8p21. *Nat Genet* 1998; 20: 70-73.
17. Brzustowicz LM, Honer WG, Chow EWC, Little D, Hogan J, Hodgkinson K et al. Linkage of familial schizophrenia to chromosome 13q32. *Am J Hum Genet* 1999; 65: 1096-1103.
18. Schwab SG, Eckstein S, Hallmayer J, Lerer B, Albus M, Borrmann M et al. Evidence suggestive of a locus on chromosome 5q31 contributing to susceptibility for schizophrenia in German and Israeli families by multipoint affected sib-pair linkage analysis. *Mol Psychiatry* 1997; 2: 156-160.
19. Straub RE, Maclean CJ, O'Neill FA, Walsh D, Kendler KS. Support for a possible schizophrenia vulnerability locus in region 5q22-31 in Irish families. *Mol Psychiatry* 1997; 2: 148-155.
20. Schwab SG, Hallmayer J, Lerer B, Albus M, Borrmann M, Hönig S et al. Support for a chromosome 18p locus conferring susceptibility to functional psychoses in families with schizophrenia, by association and linkage analysis. *Am J Hum Genet* 1998; 63: 1139-1152.
21. Faraone SV, Matise T, Svrakic D, Pepple J, Malaspina D, Suarez B et al. Genome scan of European-American schizophrenia pedigrees. Results of the NIMH Genetics Initiative and Millennium Consortium. *Am J Med Genet* 1998; 81: 290-295
22. Schwab SG, Hallmayer J, Albus M. A potential susceptibility locus on chromosome 10p14-p11 in 72 families with schizophrenia. *Am J Med Genet* 1998; 81: 528-529.
23. Straub RE, Maclean CJ, Martin RB, Ma Y, Myakishev MV, Harris-Kerr C et al. A schizophrenia locus may be located in region 10p15-p11. *Am J Med Genet* 1998; 81: 296-301.
24. Cao Q, Martinez M, Zhang J, Sanders AR, Badner JA, Cravchik A et al. Suggestive evidence for a schizophrenia susceptibility locus on chromosome 6q and a confirmation in an independent series of pedigrees. *Genomics* 1997; 43: 1-8.
25. Martinez M, Goldin LR, Cao Q, Zhang J, Sanders AR, Nancarrow DJ et al. Follow-up study on a susceptibility locus for schizophrenia on chromosome 6q. *Am J Med Genet* 1999; 88: 337-343.
26. Brzustowicz LM, Hodgkinson KA, Chow EW, Honer WG, Bassett AS. Location of a major susceptibility locus for familial schizophrenia on chromosome 1q21-q22. *Science* 2000; 288: 678-682.
27. Salgado-Pineda P, Vendrell P. La imagen por resonancia magnética en el estudio de la esquizofrenia. *Anales de Psicología* 2004; 20: 261-272.
28. Realmuto G. *Neurobiological Assessment*. In: Klyklo M. *Clinical Child Psychiatry Second Edition*. New York: John Wiley & Sons; 2005. p. 49-65
29. Bowden NA, Scott RJ, Tooney PA. Altered gene expression in the superior temporal gyrus in schizophrenia. *BMC Genomics* 2008; 9: 1-12.
30. Mitelman SA, Brickman AM, Shihabuddin L, Newmark RE, Hazlett EA, Haznedar MM et al. A comprehensive assessment of gray and white matter volumes and their relationship to outcome and severity in schizophrenia. *Neuroimage* 2007; 37: 449-462.
31. Løberg EM, Hugdahl K, Green MF. Hemispheric asymmetry in schizophrenia: a «dual deficits» model. *Biol Psychiatry* 1999; 45: 76-81.
32. Weinberger DR, Berman KF. Speculation on the meaning of cerebral metabolic hypofrontality in schizophrenia. *Schizophr Bull* 1988; 14: 157-168.
33. Ferrero RL, Pérez MI, Gómez PE, Loynaz FC, Rodríguez RA et al. Algunas características anatómicas del encéfalo del esquizofrénico. *Rev Cubana Invest Biomed* 2004; 23: 163-168.
34. Van Gaal MF, Mertens I, De Block CE. Mechanisms linking obesity with cardiovascular disease. *Nature* 2006; 444: 875-880.
35. Martins JM, Trinca A, Afonso A, Carreiras F, Falcão J, Nunes JS et al. Psychoneuroendocrine characteristics of common obesity clinical subtypes. *Int J Obes Relat Metab Disord* 2001; 25: 24-32.
36. Ford ES, Giles WH, Dietz WH. Prevalence of the metabolic syndrome among US adults: findings from the third National Health and Nutrition Examination Survey. *JAMA* 2002; 287: 356-359.
37. Ninomiya JK, L'Italien G, Criqui MH, Whyte JL, Gamst A, Chen RS et al. Association of the metabolic syndrome with history of myocardial infarction and stroke in the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Circulation* 2004; 109: 42-46.
38. Alexander CM, Landsman PB, Teutsch SM, Haffner SM. Third National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III), National Cholesterol Education Program (NCEP). NCEP-Defined metabolic syndrome, diabetes, and prevalence of coronary heart disease among NHANES III participants age 50 years and older. *Diabetes* 2003; 52: 1210-1214.
39. Palaniappan L, Carnethon M, Fortmann SP. Association between microalbuminuria and the metabolic syndrome: NHANES III. *Am J Hypertens* 2003; 16: 952-958.

40. Chen J, Muntner P, Hamm LL, Jones DW, Batuman V, Fonseca V et al. The metabolic syndrome and chronic kidney disease in US adults. *Ann Intern Med* 2004; 140:167-174.
41. Rutter MK, Meigs JB, Sullivan LM, D'Agostino RB, Wilson PW. C-reactive protein, the metabolic syndrome, and prediction of cardiovascular events in the Framingham offspring study. *Circulation* 2004; 110: 380-385.
42. Sattar N, Gaw A, Scherbakova O, Ford I, O'Reilly DS, Haffner SM et al. Metabolic syndrome with and without C-reactive protein as a predictor of coronary heart disease and diabetes in the West of Scotland Coronary Prevention Study. *Circulation* 2003; 108: 414-419.
43. Ridker PM, Buring JE, Cook NR, Rifai N. C-reactive protein, the metabolic syndrome, and risk of incident cardiovascular events: A 8-year follow-up of 14,719 initially healthy American women. *Circulation* 2003; 107: 391-397.
44. Meigs JB, Wilson PW, Nathan DM, D'Agostino RB, Williams K, Haffner SM. Prevalence and characteristics of the metabolic syndrome in the San Antonio Heart and Framingham Offspring Studies. *Diabetes* 2003; 52: 2160-2167.
45. Ramachandran A, Snehalatha C, Satyavani K, Sivasankari S, Vijay V. Metabolic syndrome in urban Asian Indian adults: a population study using modified ATP criteria. *Diabetes Res Clin Pract* 2003; 60: 199-204.
46. Azizi F, Salehi P, Etemadi A, Zahedi-Asl S. Prevalence of metabolic syndrome in an urban population: Tehran lipid and glucose study. *Diabetes Res Clin Pract* 2003; 61: 29-37.
47. Aguilar SC, Rojas R, Gomez PF, Valles V, Rios TJ, Franco A et al. High Prevalence of metabolic syndrome in Mexico. *Arch Med Res* 2004; 35: 76-81.
48. Ramírez VE, Arnaud VM, Delisle H. Prevalence of the metabolic syndrome and associated lifestyle in adult males from Oaxaca Mexico. *Sal Pub Mex* 2007; 49: 94-102.
49. Kloting N, Bluher M, Kloting I. The polygenetically inherited metabolic syndrome of WOKW rats is associated with insulin resistance and altered gene expression in adipose tissue. *Diab Metab Res Rev* 2006; 22: 146-154.
50. Barbier O, Pineda TI, Duguay Y, Blanquart C, Fruchart J-C, Glineur C et al. Pleiotropic actions of peroxisome proliferator-activated receptors in lipid metabolism and atherosclerosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2002; 22: 717-726.
51. Grimaldi PA. Regulatory role of peroxisome proliferator activated receptor delta (PPAR delta) in muscle metabolism. A new target for metabolic syndrome treatment? *Biochimie* 2005; 87: 5-8.
52. Shah KP, Kaul S, Nilsson J, Cercek B. Exploiting the Vascular Protective Effects of High-Density Lipoprotein and Its Apolipoproteins: An Idea Whose Time for Testing Is Coming, Part I. *Circulation* 2001; 104: 2376-2383.
53. Calabresi L, Gomaraschi M, Franceschini G. Endotelial Protection by High-Density Lipoproteins: From Bench to Bedside. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2003; 23: 1724-1731.
54. Daskalopoulou SS, Atrios VG, Kolovou GD, Anagnostopoulou KK, Mikhailidis DP. Definitions of metabolic syndrome: Where are we now? *Curr Vasc Pharmacol* 2006; 4: 185-197.
55. De Backer G, Ambrosioni E, Borch-Johnsen K, Brotons C, Cifkova R, Dallongeville J et al. European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. Third Task Force of European and other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice. *Eu Hearh J* 2003; 24: 1601-1610.
56. Expert Panel on detection, evaluation and treatment of high blood cholesterol in adults (Adult Treatment Panel III). Executive summary of the Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP). *JAMA* 2001; 285: 2486-2497.
57. Grundy SM, Brewer HB, Cleeman JI, Smith SC. For the Conference Participants. Definition of Metabolic Syndrome. Report of the National Heart, Lung, and Blood Institute/American Heart Association Conference on Scientific Issues Related to Definition. *Circulation* 2004; 109: 433-438.
58. Grundy SM, Brewer HB Jr, Cleeman JI, Smith SC Jr, Lenfant C. For Conference Participants. Clinical Management of Metabolic Syndrome. Report of the National Heart, Lung, and Blood Institute/American Heart Association Conference on Scientific Issues Related to Definition. *Circulation* 2004; 109: 551-556.
59. Balkau B, Charles MA, Drivsholm T, Borch-Johnsen K, Wareham N, Yudkin JS et al. The European Group For The Study Of Insulin Resistance [EGIR]. Frequency of the WHO metabolic syndrome in European cohorts, and an alternative definition of an insulin resistance syndrome. *Diabetes Metab* 2002; 28: 364-376.
60. Zimmet P, Alberti KG, Serrano RM. Una nueva definición mundial del síndrome metabólico propuesta por la Federación Internacional de Diabetes: fundamento y resultados. *Rev Esp Cardiol* 2005; 58: 1371-1376.
61. Grundy SM, Cleeman JI, Daniela SR, Donato KA, Eckel RH, Franklin BA et al. Diagnosis and Management of the Metabolic Syndrome. An American Heart Association/National Heart, Lung, and Blood Institute Scientific Statement. *Circulation* 2005; 112: 2735-2752.
62. Newcomer JW. Metabolic syndrome and mental illness. *Am J Manag Care* 2007; 13: 170-177.
63. Bermudes RA, Keck PE, Welge JA. The prevalence of the metabolic syndrome in psychiatric inpatients with primary psychotic and mood disorders. *Psychosomatics* 2006; 47: 491-497.
64. Teixeira PJ, Rocha FL. The prevalence of metabolic syndrome among psychiatric in patients in Brazil. *Rev Bras Psiquiatr* 2007; 29: 330-336.
65. Faglioni A, Frank E, Scott JA, Turkin S, Kupfer DJ. Metabolic syndrome in bipolar disorder: findings from the Bipolar Disorder Center for Pennsylvanians. *Bipolar Disord* 2005; 7: 424-430.
66. Thakore JH. Metabolic syndrome and schizophrenia. *Br J Psychiatry* 2005; 186: 455-456.
67. Attux C, Quintana MI, Chaves AC. Weight gain, dyslipidemia and altered parameters for metabolic syndrome on first episode psychotic patients after six-month follow-up. *Rev Bras Psiquiatr* 2007; 29: 346-349.
68. Yaffe K, Kanaya A, Lindquist K, Simonsick EM, Harris T, Shorr RI et al. The metabolic syndrome, inflammation, and risk of cognitive decline. *JAMA* 2004; 292: 2237-2242.
69. Usher K, Foster K, Park T. The metabolic syndrome and schizophrenia: the latest evidence and nursing guidelines for management. *J Psychiatr Ment Health Nurs* 2006; 13: 730-734.
70. Citrome L, Blonde L, Damatarca C. Metabolic issues in patients with severe mental illness. *Southern Med J* 2005; 98: 714-720.
71. Ozenoglu A, Ugurlu S, Balci H, Eker E. Nutritional approach to metabolic changes arising out of schizophrenia therapy: case report. *Intern Med* 2007; 46: 1213-1218.
72. De Hert M, Van Winkel R, Van Eyck D, Hanssens L, Wampers M, Scheen A et al. Prevalence of diabetes, met-

- abolic syndrome and metabolic abnormalities in schizophrenia over the course of the illness: a cross-sectional study. *Clin Pract Epidemiol Ment Health* 2006; 2: 1-10.
73. Kato MM, Currier MB, Gomez CM, Hall L, Gonzalez-Blanco M. Prevalence of Metabolic Syndrome in Hispanic and Non-Hispanic Patients With Schizophrenia. *J Clin Psychiatry* 2004; 6: 74-77.
74. Heiskanen T, Niskanen L, Lyytikäinen R, Saarinen PI, Hinkka J. Metabolic syndrome in patients with schizophrenia. *J Clin Psychiatry* 2003; 64: 575-579.
75. Holt RI, Peveler RC, Byrne CD. Schizophrenia, the metabolic syndrome and diabetes. *Diabet Med* 2004; 21: 515-523.
76. Jacob R. Metabolic comorbidity in schizophrenia. *Indian J Med Sci* 2008; 62: 23-31.
77. Kato MM, Currier MB, Villaverde O, Gonzalez-Blanco M. The relation between body fat distribution and cardiovascular risk factors in patients with schizophrenia: a cross-sectional pilot study. *J Clin Psychiatr* 2005; 7: 115-118.
78. Kahn R, Buse J, Ferrannini E, Stern M. The Metabolic Syndrome: time for a critical appraisal. *Diabetes Care* 2005; 28: 2289-2304.
79. Akbarian S, Ruehl MG, Bliven E, Luiz LA, Peranelli AC, Baker AP et al. Chromatin alterations associated with down-regulated metabolic gene expression in the prefrontal cortex of subjects with schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry* 2005; 62: 829-840.
80. Aranceta J, Foz M, Gil B, Joverd E, Mantilla T, Millán J et al. Documento de Consenso: Obesidad y riesgo cardiovascular. *Clin Invest Arterioscl* 2003; 15: 196-233.
81. Banegas BJ, Ruilope LM. Epidemia de enfermedades metabólicas. Una llamada de atención. *Med Clin [Barc]* 2003; 120: 99-100.
82. Chiasson JL, Josse RG, Gomis R, Hanefeld M, Karasik A, Laakso M. STOP-NIDDM Trial Research Group. Acarbose for prevention of type 2 diabetes mellitus: the STOP-NIDDM randomized trial. *Lancet* 2002; 359: 2072-2077.
83. Cohn T, Prud'homme D, Streiner D, Kameh H, Remington G. Characterizing coronary heart disease risk in chronic schizophrenia: high prevalence of the metabolic syndrome. *Can J Psychiatry* 2004; 49: 753-760.
84. Isomaa B, Alegren P, Tuomi T, Forsen B, Lahti K, Nissen M et al. Cardiovascular morbidity and mortality associated with the metabolic syndrome. *Diabetes Care* 2001; 24: 683-689.
85. Thompson PD, Buchner D, Pina IL, Balady GJ, Williams MA, Marcus BH et al. Exercise and physical activity in the prevention and treatment of atherosclerotic cardiovascular disease. *Circulation* 2003; 107: 3109-3116.
86. Freeman DJ, Norrie J, Sattar N, Neely RD, Cobbe SM, Ford I et al. Pravastatin and the development of diabetes mellitus: evidence for a protective treatment effect in the West of Scotland Coronar Prevention Study. *Circulation* 2001; 103: 357-362.
87. Elman I, Adler CM, Malhotra AK, Bir C, Pickar D, Breier A. Effect of Acute Metabolic Stress on Pituitary-Adrenal Axis Activation in Patients With Schizophrenia. *Am J Psychiatry* 1998; 155: 979-981.
88. Keltner NL. Biological perspectives. Metabolic syndrome: schizophrenia and atypical antipsychotics. *Perspective Psychiatr Care* 2006; 42: 204-207.
89. Ried LD, Renner BT, McConkey JR, Bengtson MA, Lopez LM. Increased cardiovascular risk with second-generation antipsychotic agent switches. *J Am Pharm Assoc* 2006; 46: 491-501.
90. Nagamine T. Olanzapine-induced elevation of serum triglyceride levels in a normal weight patient with schizophrenia. *Inter Med* 2008; 47: 181-182.
91. Fenton WS, Chavez MR. Medication-induced weight gain and dyslipidemia in patients with schizophrenia. *Am J Psychiatry* 2006; 163: 1697-1704.
92. Lieberman JA, Stroup TS, McEvoy JP, Swartz MS, Rosenheck RA, Perkins DO et al. Effectiveness of antipsychotic drugs in patients with chronic schizophrenia. *N Engl J Med* 2005; 353: 1209-1223.
93. McQuade RD, Stock E, Marcus R, Jody D, Gharbia NA, Vanveggel S et al. A comparison of weight change during treatment with olanzapine or aripiprazole: results from a randomized, double-blind study. *J Clin Psychiatry* 2004; 65: 47-56.
94. Lieberman JA. Metabolic changes associated with antipsychotic use. *J Clin Psychiatry* 2004; 6: 8-13.
95. Isomaa B, Alegren P, Tuomi T, Forsen B, Lahti K, Nissen M et al. Cardiovascular morbidity and mortality associated with the metabolic syndrome. *Diabetes Care* 2001; 24: 683-689.
96. Lieberman JA, Stroup S, McEvoy J, Schwartz MS, Rosenheck RA, Perkins DO et al. Clinical Antipsychotic Trials of Intervention Effectiveness (CATIE) Investigators. Effectiveness of antipsychotic drugs in patients with chronic schizophrenia. *N Engl J Med* 2005; 353: 1209-1223.
97. Tuomilehto J. Cardiovascular risk: prevention and treatment of the metabolic syndrome. *Diabetes Res Clin Pract* 2005; 68: 28-35.
98. Cerit C, Ozten E, Yildiz M. [The prevalence of metabolic syndrome and related factors in patients with schizophrenia]. *Turk Psikiyatri Derg* 2008; 19: 124-132.
99. Ferranti SD, Gauvreau K, Ludwig DS, Neufeld EJ, Newburger JW, Rifai N. Prevalence of metabolic syndrome in american adolescents. Findings from the third national Health and Nutrition Examination Survey. *Circulation* 2004; 110: 2494-2497.

Correspondencia:

Dr. Víctor Manuel Joffre Velázquez
Ejército Mexicano 1403
Col. Allende
89130 Tampico, Tamaulipas, México
Tel: (833) 2-13-18-62
Fax: (833) 2-17-06-79
E-mail: vjoffre@hotmail.com