



UNIVERSIDAD POPULAR AUTÓNOMA DEL  
ESTADO DE PUEBLA

---

**ESCUELA DE NUTRICIÓN**

**ANTIPSICÓTICOS DE SEGUNDA GENERACIÓN Y SUS  
EFECTOS ADVERSOS METABÓLICOS**

Monografía

Que para obtener el Título de

**Licenciada(o) en Nutrición**

Presenta:

**Jannine Elide Antonio Yong.**

Directora:

M.N.C Lupitha Elizabeth Flores Rojas

Puebla, Pue., México

**Primavera 2017.**



**UPAEP – Secretaría General**

Dirección General de Apoyos Académicos

Dirección del Centro de Recursos para el Aprendizaje y la Investigación.

Biblioteca Central - **Karol Wojtyła**

**Tesis Digitales Restricciones de uso:**

**DERECHOS RESERVADOS ©**

**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

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

El uso de textos, imágenes, gráficas, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente de donde la obtuvo mencionando el autor o autores involucrados en el documento.

Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

## ÍNDICE

RESUMEN -----	4
INTRODUCCIÓN-----	5
2. Desarrollo -----	7
2.1 Fármacos antipsicóticos -----	7
2.1.2 Clasificación de los antipsicóticos-----	9
2.1.3 Clasificación química de los antipsicóticos -----	11
2.1.4 Farmacodinamia de los antipsicóticos -----	14
2.1.5 Farmacocinética de los antipsicóticos-----	15
2.1.6 Interacciones medicamentosas de antipsicóticos. -----	17
2.2. Antipsicóticos de primera generación -----	18
2.2.1 Efectos adversos de antipsicóticos de primera generación-----	20
2.2.2 Antipsicóticos de segunda generación -----	21
2.3. Efectos secundarios de los antipsicóticos de segunda generación. -----	23
2.3.1 Relación de los antipsicóticos atípicos con el aumento de peso/obesidad -----	26
2.3.2 Relación de los antipsicóticos con la resistencia a la insulina -----	28
2.3.3. Efectos relacionados con síndrome metabólico. -----	30
3.-Tratamiento nutricional.-----	33
4. Conclusión. -----	35
5.-Bibliografía. -----	37

## INDICE DE TABLAS

Tabla 1. Clasificación de los antipsicóticos en función de su estructura química -----	13
Tabla 2. Efectos de los bloqueos D <sub>2</sub> , $\alpha$ <sub>1</sub> ,H <sub>1</sub> y M. -----	15
Tabla 3. Interacción de los medicamentos antipsicóticos -----	17
Tabla 4. Efectos secundarios frecuentes o potencialmente peligrosos de los antipsicóticos atípicos. -----	25
Tabla 5. Parámetros clínicos de diagnóstico de síndrome metabólico. -----	31

## INDICE DE FIGURAS

Figura 1. Fenotiazinas y Fenotiazinas alifáticas.-----	11
Figura 2. Butifenonas-----	11
Figura 3. Tioxantenos -----	12
Figura 4. Derivados benzixazólicos -----	12

## **Resumen**

En el tratamiento actual para patologías psiquiátricas intervienen como terapia de primera línea fármacos antipsicóticos atípicos o mejor llamados antipsicóticos de segunda generación. Éstos son fármacos en creciente prescripción, ya que inducen a una menor cantidad de síntomas extrapiramidales y de discinesia tardía.

Sin embargo el uso de estos fármacos antipsicóticos atípicos, no son el único tratamiento para enfermedades psiquiátricas, ya que existen fármacos como los antipsicóticos típicos, que fueron los primeros en ser indicados para tratar las diferentes patologías psicóticas; a diferencia de los antipsicóticos atípicos, estos fármacos promueven diversos efectos extra piramidales.

El uso de fármacos antipsicóticos atípicos, se ha vuelto más común, sin embargo no está exento de tener reacciones adversas metabólicas a mediano y a largo plazo. Los efectos metabólicos se caracterizan por aparecer de forma precoz tras el inicio del tratamiento y por ser progresivo y continuo durante los primeros años, antes de su estabilización, como el aumento de peso, la diabetes mellitus tipo 2 (DM2) y un perfil lipídico aterogénico alterado.

## 1.- Introducción

Los antipsicóticos son fármacos que se emplean principalmente en enfermedades psiquiátricas, estos padecimientos se caracterizan a menudo por conductas que resultan anormales, tales como, alteraciones en la percepción y expresión de la realidad.<sup>1,2</sup>

Existen dos tipos de antipsicóticos llamados de primera generación o típicos (APG) que su acción antipsicótica se ejerce al bloquear los receptores dopaminérgicos, son eficaces sobre los síntomas positivos de las enfermedades psiquiátricas tales como delirio, alucinaciones, agitación, descontrol emocional, sin embargo, tienen efectos extrapiramidales tales como distonías, acatisia y parkinsonismo.<sup>1,2</sup>

Los antipsicóticos atípicos, también llamados antipsicóticos de segunda generación, son un tipo de fármaco que tienen la característica de actuar sobre los receptores de serotonina, así como los receptores dopaminérgicos y así reducir los efectos positivos y negativos de las enfermedades psiquiátricas.<sup>1,3</sup>

El aumento en el uso de los antipsicóticos atípicos en los últimos años permitió reconocer que pueden ocasionar trastornos metabólicos de importancia, como aumento de peso, diabetes, hiperlipidemia e hipertensión arterial. En particular, estos efectos son preocupantes porque elevan sustancialmente el riesgo cardiovascular en pacientes con patologías psiquiátricas.<sup>1,2</sup>

Los efectos adversos metabólicos que presentan los antipsicóticos de segunda generación o atípicos durante el tratamiento, son diversos y de gran preocupación ya que, aparte de sufrir la enfermedad psicótica, se tiene que lidiar con patologías secundarias o derivadas del tratamiento mismo, como las mencionadas anteriormente; esto hace que el seguimiento del tratamiento sea aún más difícil de llevar o cumplir por el tiempo necesario para reducir los efectos.<sup>1,2</sup>

En la siguiente monografía se hablará de las generalidades de los dos tipos de generaciones de antipsicóticos y de los efectos metabólicos de los antipsicóticos de segunda generación. .<sup>12</sup>

## 2. Desarrollo

### 2.1 Fármacos antipsicóticos

Los antipsicóticos son fármacos que son utilizados para el tratamiento de enfermedades psiquiátricas, tales como la esquizofrenia, trastornos bipolares, anorexia nerviosa, etc. Estos fármacos son neurolépticos que ejercen modificaciones fundamentalmente en el cerebro y pueden servir, para hacer desaparecer las alucinaciones y episodios psicóticos graves; generalmente en dosis terapéuticas recomendadas y bajo un buen control, los pacientes no presentan efectos de estado hipnótico.<sup>1,2,3</sup>

La mayoría de las veces se tiende a aplicar la denominación de neuroléptico al antipsicótico para dar a entender sus acciones a nivel neurológico, esencialmente el efecto neuroléptico y las reacciones extrapiramidales. De igual forma se le denomina antipsicótico por la capacidad para bloquear los síntomas clínicos de trastornos psiquiátricos, tales como alucinaciones y delirios, sin embargo, los dos términos pueden entenderse como similares.<sup>1,2,3</sup>

Inicialmente se creyó que la única utilidad de los antipsicóticos consistía en ser inductores de un estado de indiferencia, agentes distanciadores o de restricción emocional y así disminuir los estados de agitación, posicionándola como tranquilizante mayor, término que todavía se aplica ocasionalmente a este tipo de fármacos, pero en poco tiempo pudo comprobarse que los neurolépticos clásicos poseían un efecto beneficioso específico en el tratamiento de los pacientes psicóticos; que resultaba una acción meramente sedante.<sup>1,3,4</sup>

Gracias a las investigaciones científicas se han desarrollado varias generaciones de neurolépticos mejor conocidos como antipsicóticos de primera generación o antipsicóticos típicos, descubiertos en el año 1952, para el tratamiento de la psicosis, sin embargo, encontraron que estos fármacos producían efectos extrapiramidales, por

ejemplo, temblores, contracción muscular, voz débil, inquietud y respiración rápida en gran frecuencia.<sup>2,3</sup>

Esto, entre otros factores, llevó al desarrollo de una nueva generación de antipsicóticos llamados antipsicóticos de segunda generación o atípicos; con el uso de estos antipsicóticos de segunda generación se reportaron tasas de discinesias tardías significativamente menores, incluso en grupos de alto riesgo como las personas de la tercera edad.<sup>1,3,5</sup>

La segunda generación constituye un grupo de antipsicóticos, de descubrimiento más reciente y de mayor uso en la actualidad ya que se presentan un menor efecto extrapiramidal y más efectos positivos al tratamiento, ya que tienden a bloquear los receptores de la vía de la dopamina en la corteza cerebral, en comparación de los típicos que bloquean los receptores D<sub>2</sub>.<sup>3,4</sup>

Las prescripciones de antipsicóticos de primera generación han disminuido significativamente en los últimos años, puesto que, se observó la presencia de serias complicaciones iatrogénicas por parte de los antipsicóticos típicos, de las cuales la discinesia tardía es una de las principales, siendo potencialmente irreversible. Lo que ha causado el aumento paralelo de las prescripciones de antipsicóticos de segunda generación.<sup>1,3,5</sup>

### **2.1.2 Clasificación de los antipsicóticos.**

En la psicofarmacología se han desarrollado diversas generaciones de neurolépticos, debido a esta variedad tomaron en cuenta a el grupo de antipsicóticos con mejores resultado de uso; Se enfocaron en dos grupos que se han clasificado como los neurolépticos o antipsicóticos, Sedantes típicos o de primera generación y atípicos o de segunda generación.<sup>5</sup>

*Neurolepticos sedantes o típicos:* se le denominan así a los que, junto con la acción antipsicótica, ejercen efectos autonómicos relevantes, fundamentalmente de tipo anticolinérgico, de acción bloqueante de Cll-adrenérgico y antihistamínico H1, lo que origina la aparición de diversos efectos no muy deseables, tales como, efectos secundarios extrapiramidales que incluyen signos como la acatisia, parkinsonismo, distonías y también siendo la sedación uno de los efectos más importantes entre los mismos, que dificultan llegar a establecer dosis antipsicóticas verdaderamente efectivas, por lo que han sido considerados como de eficacia propiamente baja.<sup>5</sup>

*Neurolepticos incisivos o atípicos:* son aquellos que tienen muy escasa actividad autonómica, pudiendo administrarse en dosis muy elevadas sin que aparezcan reacciones adversas evidentes de forma inmediata, caracterizados como antipsicóticos de elevada eficacia. Un ejemplo de este grupo es el haloperidol.<sup>5</sup>

Los fármacos antipsicóticos típicos convencionales son antagonistas D2, mientras que los antipsicóticos de segunda generación tienen una proporción 5HT2A/D2, esto significa que bloquean potencialmente receptores 5HT2A que D2. Dependiendo de cada fármaco en particular los antipsicóticos de primera generación y segunda generación pueden bloquear los receptores muscarínicos, histamínicos y alfa1 entre otros.<sup>5,6</sup>

Los receptores muscarínicos tienen la capacidad de ligar tanto acetilcolina como muscarina, la transmisión muscarínica tiene lugar principalmente en los ganglios autonómicos, en los órganos inervados por la rama parasimpática del sistema nervioso autónomo y el sistema nervioso central, por tanto estos receptores están altamente relacionados con los procesos psicóticos de los pacientes<sup>6</sup>

La acción de la histamina es contraer los músculos lisos como el bronquial e intestinal y relajar los vasos sanguíneos muy delgados, estimular la producción de ácido gástrico y producir otras secreciones exocrinas. Actúa en la formación del edema y estimulación de las terminaciones nerviosas sensitivas.<sup>7</sup>

En el sistema nervioso central existe un mayor predominio del receptor H3 que permite autorregular su propia producción de histamina como neurotransmisor. De esta forma, se intensifica el estado de vigilia, por medio del receptor H1, además del sueño, el apetito y la termorregulación.<sup>7</sup>

Es de esta manera que actúan los receptores histaminicos y muscarinicos en el sistema nervioso central y autónomo, cuando existe alguna falla en estos receptores podemos decir que puede llegar a haber alguna desestabilidad en sus funciones normales, lo que nos puede llevar a un estado psicótico grave.<sup>7</sup>

### 2.1.3 Clasificación química de los antipsicóticos.

Los fármacos antipsicóticos varían considerablemente en su estructura química, tales como las fenotiazinas que son moléculas tricíclicas según la cadena lateral del anillo nitrogenado, se subdividen en alifáticas: clorpromazina (droga patrón), las piperidínicas como tioridazina, levomepromazina que son formas de liberación prolongada, se puede observar en la Figura 1 su estructura química.\*

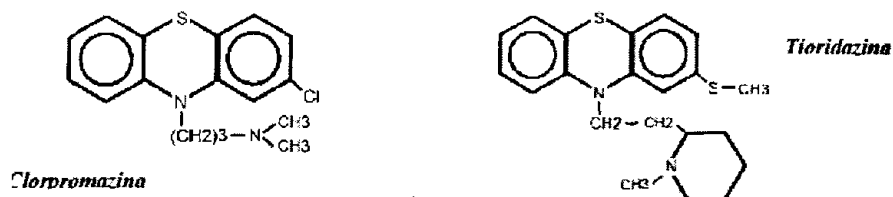


Figura 1. Fenotiazinas y Fenotiazinas alifáticas Tomado de: Ingelmo, 2011.<sup>8</sup>

Existen también las butifenonas que son drogas altamente potentes y eficaces, ya que su estructura química permite una mejor atracción con los receptores histaminicos y muscarinicos, como lo son fenibutilpiperidinas, haloperidol, bromperidol, droperidol, como se puede observar en la figura 3.\*

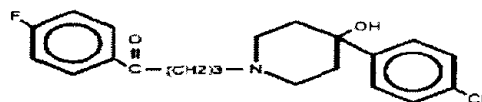


Figura 2. Butifenonas. Tomado de : Barreto, Ingelmo. 2011.\*

**Tioxantenos:** El N10 de la fenotiazinas es reemplazado por un átomo de C, con una unión doble enlace con la cadena lateral. Esta puede ser alifática o tener un grupo piperizínico, tal como el zuclopentixol, representado en la figura 4.<sup>8</sup>

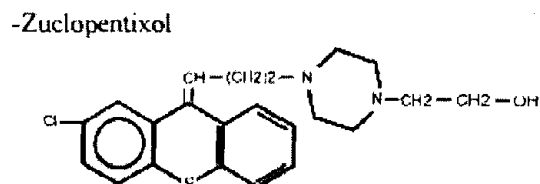


Figura 3. Tioxantenos Tomado de: Barreto, Ingelmo. 2011.<sup>8</sup>

**Derivados benzisoxazolicos:** combinan la afinidad por los receptores dopaminergicos D2 y por los receptores serotoninergicos 5-HT2a, tal como la risperidona que es uno de los antipsicóticos más utilizados, su estructura química es de alta afinidad en los receptores serotoninergicos.<sup>8</sup>

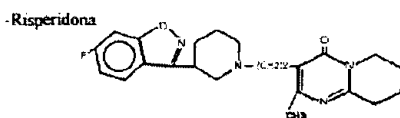


Figura 4. Derivados benzisoxazolicos. Tomado de fuente: Barreto, Ingelmo. 2011.<sup>8</sup>

**-Benzamidas:** Son enantiomeros de estos compuestos la metoclopramida (reliveran) y el cisapride.<sup>8</sup>

En la siguiente tabla se encuentran clasificados los antipsicóticos de acuerdo a su estructura química y grupo funcional. (Véase Tabla 1)<sup>8</sup>

**Tabla 1. Clasificación de los antipsicóticos en función de su estructura química.**

Grupo	Fármacos
Fenotiazinas alifáticas	Clorpromazina Levopromazina
Fenotiazinas piperidinicas	Tioridazina
Fenotiazinas piperazínicas	Flufenazina
Butirefonas	Haloperidol
Difenilbutilpiperdinas	Pimozide
Dibenzoazepinas	Clotiapina
Benzamidas	sulpiride

Tomado de : Barreto M, Ingelmo J, Farmacología de las drogas antipsicóticas, 2011 <sup>8</sup>

### **2.1.4 Farmacodinamia de los antipsicóticos**

La naturaleza química de los antipsicóticos es variada, pese a esto poseen un mecanismo de acción común bloqueando los receptores D2 cerebrales y la neurotransmisión de dopamina en la porción anterior del encéfalo. Los antipsicóticos atípicos también interactúan con los receptores 5-HT<sub>2</sub> (disminuyendo la liberación de dopamina), D<sub>4</sub>, D<sub>1</sub> y D<sub>2</sub>.<sup>9</sup>

Los receptores de serotonina también conocidos como receptores de 5-hidroxitriptamina o receptores 5-HT son un grupo de receptores de proteínas G y receptores ionotrópicos que son puertas de canales de iones ubicados en el sistema nervioso central y periférico. Estos median la neurotransmisión excitatoria como la inhibitoria, los receptores de serotonina son activados por el neurotransmisor serotonina, el cual actúa como su ligando natural.<sup>9</sup>

Los receptores de serotonina modulan la liberación de muchos neurotransmisores entre ellos el glutamato, GABA, dopamina, epinefrina / norepinefrina y acetilcolina, así como muchas hormonas, entre ellas oxitocina, prolactina, vasopresina, cortisol y corticotropina .<sup>9,10</sup>

Los receptores de serotonina modulan distintos procesos biológicos y neurológicos, como la agresión, la ansiedad, el apetito, la cognición, el aprendizaje, la memoria, el estado de ánimo, la náusea, el sueño y la termorregulación.<sup>9,10</sup>

Estos receptores, en específico el 5HT<sub>2A</sub> actúan en vasos sanguíneos, SNC, tracto GI, SNP y músculo liso, tienen como función modular la ansiedad, el apetito, cognición, imaginación, aprendizaje, memoria, humor, percepción, comportamiento sexual, sueño, termorregulación y vasoconstricción.<sup>9,10</sup>

Los receptores de dopamina pertenecen a la familia de GPCRs, Al igual que otros receptores acoplados a proteínas G están organizados en segmentos transmembrana relativamente hidrofóbicos entonces la familia de receptores D<sub>2</sub>, se cree acoplan a las proteínas G.<sup>9,10</sup>

Se han distinguido dos grupos de receptores. La familia o clase de receptores D<sub>1</sub>, al cual pertenecen D<sub>1</sub> y D<sub>5</sub>, en tanto D<sub>2</sub>, D<sub>3</sub> y D<sub>4</sub> pertenecen a la clase de receptores D<sub>2</sub>. De estos, D<sub>1</sub> y D<sub>2</sub> son los más ampliamente expresados en el SNC. Los receptores D<sub>2</sub> median la inhibición dopaminérgica de síntesis de prolactina así como la secreción, proliferación de lactotrofos y transformación, además de tener un papel importante en el control dopaminérgico del movimiento y la conducta.<sup>11</sup>

La potencia relativa para este antagonismo varía para cada uno de ellos. El hecho de que una droga sea antagonista débil de los receptores D<sub>2</sub> da a entender, en parte, porque causa menores efectos extrapiramidales y menor aumento de la prolactina. (Véase Tabla 2).<sup>11</sup>

**Tabla 2. Efectos de los bloqueos D<sub>2</sub>,α<sub>1</sub>,H<sub>1</sub> y M.**

Bloqueo de receptores	Efecto adverso	Efecto terapéutico
D <sub>2</sub>	Extrapiramidalismo Hiperprolactinemia	Antipsicótico Antiemético

AI	Hipotensión ortostática Eyacuación retrograda	
H1	Sedación Aumento de peso	Sedación
M	Efecto atropínico	Disminuye extrapiramidalismo
Algunas drogas antipsicóticas son bloqueantes de canales de calcio a nivel neuronal, del músculo cardíaco y músculo liso. Por ejemplo, la tioridazina y la pimozida, lo cual puede explicar su mayor toxicidad cardíaca.		
Tomado de: BERTOLOTE J, GORRY MC. Early intervention and recovery for young people with early psychosis: Consensus statement. B J Psychiatry 2012. <sup>11</sup>		

### 2.1.5 Farmacocinética de los antipsicóticos.

#### *Absorción:*

Los antipsicóticos pueden ser administrados de preferencia vía oral, ya que esta vía en general tiene buena absorción. Tienen un gran efecto de primer paso hepático y el pico plasmático se alcanza en 2-4 horas. <sup>11</sup>

Mientras que la vía enteral permite una rápida absorción del fármaco y una mejor biodisponibilidad, elevando el pico plasmático en 30 a 60 minutos. Hay diferentes mezclas de preparados para aplicación intramuscular de clorpromazina, levomepromazina y haloperidol. <sup>10</sup>

#### *Distribución:*

Los antipsicóticos en su mayoría tienen alta afinidad en unirse a proteínas (85-90%) y alto volumen de distribución (8-30 l/kg), lo que dificulta su extracción por hemodiálisis. Son compuestos liposolubles. Pasan a la circulación fetal, a la leche materna y atraviesan la barrera hematoencefálica. <sup>11</sup>

#### *Metabolismo:*

La principal vía metabólica es hepática, principalmente a través de reacciones microsomales de oxidación y conjugación (generalmente con ácido glucoronico), originando metabolitos inactivos. Debido a esto, la biodisponibilidad de estas drogas es mayor luego de la administración parenteral.<sup>11</sup>

*Excreción:*

La vida media de los antipsicóticos típicos oscila entre los 18 y 40 horas. Sin embargo la pimozida como el fluspirileno tienen una vida media más larga, con mayor duración de acción, más del 50% de una dosis de pimozida se absorbe después de una administración oral y los niveles plasmáticos máximos se alcanzan generalmente 6 a 8 horas.

**2.1.6 Interacciones medicamentosas de antipsicóticos.**

Los antipsicóticos pueden ser objeto de interacciones medicamentosas tanto a nivel farmacocinético como farmacodinámico. Entre las interacciones más conocidas que pueden resultar clínicamente relevantes se encuentran las siguientes descritas y divididas en la tabla 3.<sup>12</sup>

**Tabla 3. Interacción de los medicamentos antipsicóticos**

<b><u>Farmacocinéticas</u></b>	<b><u>Farmacodinámicas</u></b>
Disminuyen la absorción: antiácidos, anticolinérgicos.	Potencian los efectos adversos: anticolinérgicos, antidepresivos, depresores del SNC, antiaritmicos.
Estimulan el metabolismo: fenitoina, fenobarbital, carbamacepina y alcohol.	Potencian el efecto antihipertensivo de alfa metildopa y clonidina.
Inhiben el metabolismo: ácido valproico, antidepresivos, propranolol.	
Tomado de: BERTOLOTE J, GORRY MC. Early intervention and recovery for young people with early psychosis: Consensus statement. B J Psychiatry 2012. <sup>12</sup>	

La mayoría de las interacciones farmacocinéticas con los antipsicóticos ocurren a nivel metabólico e implican generalmente cambios en la actividad de las principales enzimas metabolizadoras de fármacos tales como glutatión-S-transferasa o la N-Acetil-transferasa, implicadas en su biotransformación, el cual pueden inhibirse y no producir el efecto esperado.<sup>12</sup>

Un ejemplo de la interacción con otro fármaco es la inhibición del efecto antipsicótico por parte de la anfetamina, y a su vez el antipsicótico inhibe la acción anorexígenica de la anfetamina. Aunque la clorpromazina ha sido utilizada con éxito para combatir la intoxicación anfetamínica, es importante que dado los efectos mutuamente antagonistas de ambos tipos de fármacos se recomienda evitar su utilización simultánea.<sup>12</sup>

Otro ejemplo de interacción es el consumo de cafeína, presente en los alimentos o bebidas, en combinación con los antipsicóticos típicos o atípicos, ya que aumenta los efectos adversos de los fármacos estimulantes produciendo nerviosismo, temblor e insomnio.<sup>13</sup>

## **2.2. Antipsicóticos de primera generación.**

Los antipsicóticos de primera generación son también llamados Antipsicóticos típicos, antagonista dopaminérgicos, neurolépticos y antipsicóticos clásicos. A partir de estos términos podemos explicar mejor su función e interacción de estos fármacos en las enfermedades psiquiátricas.<sup>13</sup>

### *Neurolépticos:*

Se hace referencia a neuroléptico a todo aquel fármaco que actúa sobre el sistema nervioso mediante la modulación tanto de la actividad neuronal y como de la agitación, que tiene capacidad de producir un síndrome conocido como “neurolepsis”, el cual tiene

tres características principales: Enlentecimiento psicomotor, Indiferencia afectiva, Aquietamiento emocional.<sup>13</sup>

#### *Antagonistas dopaminergicos:*

Los antagonistas dopaminergicos generan una diferencia de los antipsicóticos de primera generación y segunda generación basándose en diferentes farmacodinamias generales. De acuerdo a esta terminología, los antipsicóticos de segunda generación son denominados antagonistas de serotonina-dopamina, principalmente por su alta afinidad por receptores 5HT<sub>2A</sub>.<sup>13</sup>

#### *Mecanismo de acción:*

De acuerdo a la teoría dopaminergica de la esquizofrenia, los síntomas positivos son el resultado de una actividad excesiva en la vía dopaminergica mesolímbica. Los antipsicóticos convencionales son antagonistas D<sub>2</sub>, mientras que los antipsicóticos de segunda generación tienen una proporción 5HT<sub>2A</sub>/D<sub>2</sub>, esto significa que bloquean potencialmente receptores 5HT<sub>2A</sub> que D<sub>2</sub>.<sup>13</sup>

También tienen disociación rápida de los receptores D<sub>2</sub>, algunos de ellos son la quetiapina, ziprazidona y clozapina, inclusive son agonistas 5HTA. Dependiendo de cada fármaco en particular los antipsicóticos de primera generación y segunda generación pueden bloquear los receptores muscarínicos, histamínicos y alfa<sub>1</sub> entre otros.<sup>14</sup>

### **2.2.1 Efectos adversos de antipsicóticos de primera generación.**

Los antipsicóticos de primera generación tienen efectos adversos significativos, lo que influye en la toma de decisión sobre el uso del fármaco. Los síntomas extra piramidales de los antipsicóticos incluyen: acatisia, parkinsonismo y distonías. Son más comunes

con el haloperidol, la flufenazina, el tiotixeno y la trifluoperazina, y no comunes con quetiapina, clozapina e iloperidona. <sup>14</sup>

La acatisia consiste en una sensación alterada de inquietud conjunta en casos más graves con fenómenos motores como jugueteos con las manos, ritmicidad o problemas para sentarse recto y mantener la postura. La acatisia puede tratarse con benzodiazepinas o  $\beta$  bloqueadores. <sup>14</sup>

El parkinsonismo secundario consiste en hipomimia facial, tremor de reposo, rigidez en rueda dentada, marcha lenta y arrastrada y retraso psicomotor (bradiquinesia y bradipsiqua). Si los síntomas se vuelven molestos o incapacitantes se puede tratar con un anticolinérgico. <sup>15</sup>

El uso de antipsicóticos típicos, en pacientes con enfermedad psiquiátrica, presentan una disminución de las expectativas de vida alrededor del 20%, que se le atribuye a los efectos secundarios o de tipo metabólico producido por la medicación con antipsicóticos, esto da como resultado un riesgo de muerte prematura del 20% por el uso de tales medicamentos, a los que se les atribuya en un 60% la presentación de enfermedad orgánica, que representa en una mortalidad de causa cardiovascular con respecto a la población en general. <sup>15</sup>

La sedación de un paciente con excitación psicomotriz consiste en el uso de antipsicóticos solos en altas dosis o en menores dosis combinados con benzodiazepinas. Pero el efecto antipsicótico (reducción de las alucinaciones y delirios), se observa luego de algunas semanas de tratamiento. <sup>16</sup>

La eficacia terapéutica de los distintos antipsicóticos típicos o de primera generación es muy parecida, pero como responde cada paciente difiere según el fármaco utilizado. Esta variabilidad individual no se nota en los porcentajes de respuesta a cada fármaco; sin embargo, sí se observan diferencias en el perfil de reacciones adversas. Las más importantes clínicamente son los efectos extrapiramidales, la sedación y, en menor medida, los efectos anticolinérgicos y la hipotensión ortostática. <sup>17</sup>

### 2.2.2 Antipsicóticos de segunda generación.

Los antipsicóticos de segunda generación son fármacos también conocidos como atípicos que sus características principales son: la eficacia superior que los típicos o tradicionales para síntomas positivos o negativos de la esquizofrenia u otras patologías psiquiátricas; ya que tienen baja incidencia de síntomas extrapiramidales y discinesias tardías, no alteran los niveles de prolactina como lo causan los antipsicóticos típicos y sus efectos metabólicos de igual manera no son tantos. <sup>16,17</sup>

Los antipsicóticos atípicos son altos bloqueadores de receptores 5HT<sub>2A</sub> y bloqueadores bajos de los D<sub>2</sub>, estimulan los receptores 5HT<sub>1A</sub>. También tienen disociación rápida de los receptores D<sub>2</sub>, y algunos de ellos como quetiapina, ziprazidona y clozapina inclusive son agonistas 5HT<sub>2A</sub>. Dependiendo de cada fármaco en particular, los antipsicóticos de primera y segunda generación pueden bloquear los receptores muscarínicos, histamínicos y alfa. <sup>16,17</sup>

Las diferencias más importantes entre los distintos antipsicóticos atípicos se basan en la afinidad por los diferentes receptores, en el perfil de reacciones adversas, como las presentaciones comerciales, la indicación, la posología habitual y las características diferenciales, todos estos factores influyen en la toma de decisión con cada paciente. <sup>17</sup>

En la actualidad, este grupo lo forman 7 fármacos: clozapina, risperidona, olanzapina, quetiapina, ziprasidona 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. <sup>16,17</sup>

La clozapina es el primer fármaco del cual se dio origen a este grupo de nuevos antipsicóticos, que poseen unas características diferenciales comunes frente a los antipsicóticos típicos tales como, una disminuida propensión a producir efecto extrapiramidales, incluida la discinesia tardía, estos efectos aparecen con dosis mayores a las terapéuticas, estas características diferenciales parecen deberse a un menor efecto dopaminérgico y una mayor afinidad por los receptores serotoninérgicos. <sup>16,17</sup>

Cabe destacar que la clozapina debe usarse exclusivamente en pacientes que no respondan o no toleren otros antipsicóticos. Es el único fármaco que ha demostrado ser eficaz en el tratamiento de la esquizofrenia resistente a otros neurolépticos ya que responden el 30-50% de los pacientes de manera positiva al tratamiento de la esquizofrenia.<sup>17</sup>

La risperidona y la olanzapina actúan modificando la actividad de ciertas sustancias naturales en el cerebro, se utiliza para tratar los síntomas enfermedades psiquiátricas, como lo son pensamientos perturbados o fuera de lo común, pérdida de interés en la vida y emociones intensas o inapropiadas, también se usa para tratar episodios de irritación, depresión problemas de conducta como agresividad y autolesiones.<sup>17</sup>

La quetiapina es un antipsicótico atípico que interactúa con una gran variedad de receptores de neurotransmisores. La quetiapina muestra una mayor afinidad con los receptores cerebrales de serotonina (5HT<sub>2</sub>) que con los receptores cerebrales de dopamina D<sub>1</sub> y D<sub>2</sub>, de esta manera es un fármaco con efectiva acción antipsicótica.<sup>18</sup>

La ziprasidona, tiene acción antagonista dopaminérgico y serotoninérgico, el cual actúa de la misma manera que la quetiapina. El aripiprazol, es un fármaco antipsicótico que presenta las propiedades de un antagonista y de hipoactividad dopaminérgica las propiedades de un agonista, también tiene moderada afinidad hacia el lugar de receptación de serotonina.<sup>18</sup>

Los antipsicóticos atípicos presentan otras reacciones adversas que deben tenerse en cuenta y su utilización debe considerar la presencia de factores de riesgo, como la aparición de convulsiones o el aumento de peso, el cual favorece el incumplimiento del tratamiento.<sup>18</sup>

### **2.3. Efectos secundarios de los antipsicóticos de segunda generación.**

Desde la introducción de la segunda generación o antipsicóticos atípicos, se han ampliamente prescritos para el tratamiento de pacientes con esquizofrenia, trastorno bipolar, otros trastornos psicóticos o condiciones severas perturbaciones conductuales. El creciente uso de antipsicóticos atípicos es en parte debido a su menor propensión a inducir síntomas extrapiramidales y discinesia tardía en comparación con los antipsicóticos típicos.<sup>19</sup>

Los antipsicóticos atípicos tienen menores efectos extrapiramidales por esto es que se ha comenzado a utilizar en mayor frecuencia, porque su mecanismo de acción afecta el sistema serotoninérgico, pero su uso se asocia más al desarrollo de la obesidad, diabetes, dislipidemia e hipertensión arterial, esto ayuda el síndrome metabólico que se da en mayor frecuencia que en la población general.<sup>19</sup>

La morbimortalidad es elevada en estos pacientes debido a su enfermedad psiquiátrica de origenada del tratamiento farmacológico para mejorar el pronóstico clínico de la patología. Los mecanismos por los que los antipsicóticos atípicos generan obesidad, diabetes mellitus y dislipidemias aún no son muy claros.<sup>19</sup>

El efecto adverso que está estrechamente relacionado con el uso de antipsicóticos atípicos es la ganancia de peso que tiende a llegar al 7% a los 18 meses. Este suceso se explica en gran parte por la alta prevalencia que influyen en este por de diferentes factores etiológicos, como hábitos de alimentación inadecuados, sedentarismo y la contribución de otros factores de riesgo cardiovascular con mayor significancia en las enfermedades psiquiátricas así tenemos presentes la Diabetes Mellitus, dislipidemia y la obesidad.<sup>18,19</sup> (véase Tabla. 4)

El neuroléptico atípico aripazole está siendo usado en psiquiatría y neurología fundamentalmente como antipsicótico y como potenciación en depresión resistente unipolar. Se caracteriza por una acción dual, esto significa que es un antagonista de los receptores tipo D2, D3 y D4 y también favorece la transmisión serotoninérgica.<sup>18,19</sup>

El antagonismo de 5HT<sub>2A</sub> puede aumentar la neurotransmisión dopaminérgica en la vía nigroestriada, reduciendo el riesgo de síntomas extrapiramidales y podría mejorar los síntomas negativos y cognitivos al aumentar la liberación de prolactina en la corteza prefrontal. El aumento de peso es un efecto secundario bien conocido de los antipsicóticos típicos y también es el más frecuentemente descrito durante el tratamiento con antipsicóticos atípicos. Se caracteriza por aparecer de forma precoz tras el inicio del tratamiento y por ser progresivo y continuo durante los primeros años, antes de su estabilización.<sup>18,19</sup>

La presentación de los efectos extrapiramidales son dependiendo de la dosis, y que son fármacos que se utilizan a dosis bajas, es bien tolerado por los pacientes; en la Tabla 4 se explican algunos efectos secundarios frecuentes de los antipsicóticos atípicos.<sup>19</sup>

Tabla 4. Efectos secundarios frecuentes o potencialmente peligrosos de los antipsicóticos atípicos.

Efectos secundarios antipsicóticos atípicos
Efectos adversos metabólicos: aumento de peso, hiperglucemia y diabetes, hiperlipidemia.
Efectos adversos endocrinos: hiperprolactinemia, disfunción sexual y del sistema reproductor, efecto sobre la función tiroidea, pancreatitis y elevación en enzimas hepáticas.
Efectos extrapiramidales: parkinsonismo, distonia aguda, acatisia, discinesia tardía.
Efectos anticolinérgicos: rubefacción facial, sequedad de mucosas, reducción de la sudoración, estreñimiento, retención de orina, taquicardia y deterioro del aprendizaje y la memoria.
Efectos cardíacos: QT prolongado/arritmias, hipotensión, miocardiopatía.
Sedación, reducción de la capacidad de concentración.

Tomado de: Gardner, Baldessarini, Waraich.2005.<sup>19</sup>

### **2.3.1 Relación de los antipsicóticos atípicos con el aumento de peso/obesidad.**

En personas sanas, la obesidad visceral puede ocasionar aumento de la resistencia a la insulina y contribuir a la aparición de hiperglucemia y diabetes, los resultados de un estudio sobre síndrome metabólico y antipsicótico realizado por el servicio de psiquiatría del complejo universitario A Coruña en el 2011 demostraron que el índice de masa corporal predice fuertemente la sensibilidad a la insulina y confirmó que, en sujetos con esquizofrenia al igual que en el resto de la población, la adiposidad tiene efectos negativos sobre la sensibilidad a la insulina.<sup>20</sup>

Asimismo, los resultados preliminares de una investigación actualmente en marcha patrocinada por los *US National Institutes of Health* revelan que los pacientes psiquiátricos tratados con antipsicóticos son igual de sensibles a los efectos adversos de la adiposidad sobre el metabolismo de la glucosa y de los lípidos a lo que la adiposidad es un factor metabólico esencial en el contexto del tratamiento con antipsicóticos y su relación con la sensibilidad a la insulina.<sup>29</sup>

Una investigación que abarcó 269 pacientes internados por esquizofrenia asignados a tratamiento con olanzapina o ziprasidona mostró un incremento sustancial del peso, el índice de masa corporal, la insulinemia, los lípidos y la resistencia a la insulina en sujetos tratados con olanzapina aunque no en los que recibieron ziprasidona. Asimismo, aunque estos individuos mostraron cambios importantes en el peso y en la resistencia a la insulina, los niveles de glucemia en ayunas no se modificaron en forma considerable, un fenómeno que señala que la determinación de la glucemia en ayunas no es un método particularmente sensible para detectar alteraciones precoces en el metabolismo de los hidratos de carbono asociados con el tratamiento con antipsicóticos atípicos.<sup>20</sup>

De hecho, los pacientes pueden seguir con valores de glucemia normales hasta varios años después de que aparece la resistencia a la insulina, el aumento del peso y el síndrome metabólico mediante la aplicación de los criterios del síndrome metabólico puede evaluarse en forma retrospectiva el efecto distintivo de los antipsicóticos de segunda generación.<sup>20,21</sup>

El aumento de peso que producen los antipsicóticos típicos y antipsicóticos atípicos en pacientes con patologías como la esquizofrenia, tiene implicaciones sobre la salud cardiovascular del paciente asociada al peso, ya que se ha visto que en este grupo poblacional existe un mayor riesgo para el desarrollo de DM2 y episodios cardiovasculares.<sup>21</sup>

Los mecanismos modo de acción de estos fármacos que presentan una alta afinidad por algunos de los receptores implicados en el control del peso, como los receptores de serotonina, noradrenalina, dopamina y principalmente histamina H<sub>1</sub> el tratamiento con Antipsicóticos Atípicos podría alterar en el sistema nervioso central la sensación de hambre y la saciedad, lo que dificultaría el control del apetito.<sup>21</sup>

Si bien la mayoría de las investigaciones de este tipo indicó que las drogas que ocasionan aumento de peso (olanzapina) elevan el riesgo de aparición de diabetes, en comparación con otros fármacos que inducen menos cambios en el peso o con la ausencia de terapia, por lo general tienen limitaciones importantes que complican la aceptación universal de los resultados.<sup>21</sup>

### **2.3.2 Relación de los antipsicóticos con la resistencia a la insulina.**

La información acerca de la resistencia a la insulina surge de fuentes muy diversas que aplican métodos científicos para identificar relaciones entre fármacos y efectos adversos en particular, incluyen las comunicaciones de casos, las series de casos y los estudios de observación no controlados: todos motivan una hipótesis o suposición con bastante fuerza. Por ejemplo, las comunicaciones de casos aislados fueron las primeras en sugerir que la diabetes mellitus tipo 2 y la cetoacidosis diabética eran más frecuentes en pacientes tratados con clozapina u olanzapina, en comparación con los que recibían quetiapina o risperidona. Sin embargo, este tipo de estudios no confirma la presunta asociación, sólo aportan la base para diseñar trabajos apropiados que permitan demostrar la hipótesis.<sup>22</sup>

*Valoración de la glucosa y del metabolismo de la insulina con los antipsicóticos de segunda generación.*

Para determinar con precisión la asociación entre alteraciones en el metabolismo de la glucemia y el tratamiento con antipsicóticos es de gran importancia que se agreguen diversas pruebas metabólicas, cada una con diferente sensibilidad en términos de metabolismo de la glucosa y de la insulina; éstas incluyen la determinación de los niveles de hemoglobina glucosada, la medición de la glucemia al azar, la glucemia en ayunas, el modelo de la homeostasis de resistencia de insulina (HOMA-IR), la glucemia postprandial, la prueba por vía oral o intravenosa de tolerancia a la glucosa, y el chequeo hiperinsulinémico-euglucémico.<sup>22</sup>

De acuerdo al estudio de Harrow et al. 2010, se observó que con pocos pacientes sugirió que los trastornos en el metabolismo de la glucosa asociados con los antipsicóticos pueden ser, independientes a los cambios en el peso corporal. En este estudio se utilizó una prueba modificada por vía oral de tolerancia a la glucosa para

determinar los efectos de los antipsicóticos de segunda (clozapina, olanzapina y risperidona) y de primera generación (haloperidol y flufenazina) en comparación con controles. Los participantes eran semejantes en términos de edad y grado de adiposidad. El trabajo demostró niveles sustancialmente más altos de glucemia en ayunas y después de la sobrecarga en pacientes que recibían olanzapina o clozapina, en comparación con los tratados con antipsicóticos de primera generación o los no tratados. El cálculo de la resistencia a la insulina con el modelo HOMA-IR reveló un incremento considerable de la resistencia a la hormona en los sujetos que recibieron olanzapina y clozapina respecto de los tratados con antipsicóticos de primera generación; por otro lado, los cambios en sujetos asignados a risperidona fueron semejantes a los observados en los que recibieron fármacos de primera generación, aunque presentaron mayores niveles de glucemia.<sup>23</sup>

En el estudio realizado por la asociación europea de neuropsicología en 2011, mostraron que la olanzapina y la clozapina se asocian con efectos adversos sobre la regulación del metabolismo de la glucosa, diversos en gravedad e independientes de la adiposidad. Estas observaciones también avalan hallazgos previos que sugerían que las modificaciones en la resistencia a la insulina pueden aparecer incluso en ausencia de aumento del peso corporal, tal vez por efectos directos sobre la señalización, el transporte de glucosa o la función de las células beta.<sup>23</sup>

### **2.3.3. Efectos relacionados con síndrome metabólico.**

El síndrome metabólico es un conjunto de anormalidades metabólicas consideradas como un factor de riesgo para desarrollar enfermedad cardiovascular y diabetes. Los componentes del síndrome metabólico se han definido según diferentes guías y consensos.<sup>23</sup>

El síndrome metabólico es considerado en la actualidad como una importante forma de evaluar riesgo cardiovascular y diabetes. La fisiopatología de este síndrome está basada principalmente en la resistencia a insulina, como origen del conjunto de anormalidades que conforman el síndrome.<sup>23</sup>

Sugiriendo a la obesidad abdominal o central como responsable del desarrollo de la insulino resistencia, las adipoquinas producidas por el tejido adiposo abdominal actuarían directa o indirectamente en el desarrollo de los componentes del síndrome. Es importante mencionar que el síndrome metabólico ha sido considerado un equivalente diagnóstico de prediabetes, por ser predictor de diabetes.<sup>23</sup>

Las reacciones metabólicas se inician con un aumento del apetito y de la ingesta de alimentos calóricos produciendo un aumento de peso y elevación de los triglicéridos, tras esto se desarrolla una resistencia a la insulina y una hiperinsulinemia secundaria, que conlleva a un fracaso de las células Beta del páncreas, estableciéndose finalmente una diabetes franca.<sup>23</sup>

El mecanismo por el cual estos fármacos llegan a producir una alteración en el metabolismo de la glucosa es aún desconocido, pero en la esquizofrenia, se ha considerado que en este trastorno existe un factor de riesgo para el desarrollo de síndrome metabólico.<sup>23</sup>

Para el diagnóstico del síndrome metabólico, los parámetros son clínicos y se reconocen estos factores:

**Tabla 5. Parámetros clínicos de diagnóstico de síndrome metabólico.**

Tabla 5. Parámetros clínicos de diagnóstico de síndrome metabólico.
-Obesidad abdominal (>102 cm en hombre y > 88 en mujeres)
-Hipertrigliceridemia (>150mg/dl)
-Disminución del colesterol HDL (<40mg/dl en hombres y <50 mg/dl en mujeres)
-Hipertensión arterial (>130/85 mm/Hg en hombres y >130/85 mm /hg en mujeres )
-Glucosa en ayunas (>100mg/dl.)
Tomado de: Consenso Latinoamericano de la Asociación Latinoamericana de Diabetes (ALAD). Epidemiología, diagnóstico, control, prevención y tratamiento del síndrome metabólico en adultos. Rev Asoc Latinoam Diab. 2010;18(1):25-44. <sup>23</sup>

Estos parámetros deben ser analizados muy estrechamente durante el curso de tratamiento de la enfermedad psicótica en los meses después del inicio del tratamiento.

En el síndrome metabólico la interacción de los antipsicóticos con mecanismos reguladores del comportamiento alimentario y el gasto energético como el receptor serotoninérgico 5HT<sub>2C</sub>, la vía histaminérgica y la producción de orexinas en el hipotálamo lateral, explica que el consumo de APA se asocie a mayor ingesta calórica, reducción del gasto energético lo que contribuye a generar una disminución en el gasto calórico diario del paciente. También se ha notado un efecto olanzapina favorecedor en el aumento del tamaño de los adipocitos e inhibidor de la lipólisis y estimulador de la síntesis de ácidos grasos, factores que contribuyen al desarrollo de la obesidad abdominal y sus complicaciones. <sup>23</sup>

El aumento de peso que producen los antipsicóticos típicos y los antipsicóticos atípicos en pacientes con esquizofrenia, el verdadero problema radica en las implicaciones sobre la salud cardiovascular asociadas con esta ganancia de peso, ya que se ha descrito en este grupo poblacional un mayor riesgo para el desarrollo de DM2 y de episodios cardiovasculares. <sup>24</sup>

El mecanismo de acción de estos fármacos presenta una alta afinidad por algunos de los receptores implicados en el control del peso, como los receptores de serotonina, noradrenalina, dopamina y principalmente histamina H<sub>1</sub>, por lo que se podría alterar en el

sistema nervioso central, la sensación de hambre y la saciedad, lo que dificulta el control del apetito. <sup>24</sup>

La obesidad es un problema médico y para los sistemas de salud cada vez de mayor magnitud, de allí la importancia de conocer cuáles fármacos se asocia con mayor riesgo de inducir este trastorno. Los efectos a largo plazo de la olanzapina (en la dosis comúnmente utilizada de 15 mg por día) se acompañan del mayor incremento de peso al año de tratamiento ya que puede producirse hasta un aumento de 10 kg del peso corporal en este período. <sup>24</sup>

Dosis más bajas también inducen un incremento del peso más importante que el que se observa con otros antipsicóticos de segunda generación. En cambio, la risperidona y la quetiapina inducen menos aumento de peso, mientras que el aripiprazol y la ziprasidona parecen asociarse con un riesgo relativamente bajo. <sup>24</sup>

El incremento del peso y, en especial, el depósito intraabdominal de tejido adiposo generan resistencia a la insulina, hipertrigliceridemia, diabetes e hipertensión, factores que elevan el riesgo de enfermedad cardiovascular; además, ejercen un efecto desfavorable sobre la calidad de vida de los pacientes, en especial aquellos con esquizofrenia. Asimismo, el aumento de peso suele ser un determinante que motiva la interrupción de la terapia. <sup>24</sup>

Los cambios de peso inducidos por el tratamiento son los responsables principales responsable de las alteraciones en el metabolismo de la glucosa. De hecho, la diabetes y las alteraciones de la glucemia son más frecuentes entre pacientes tratados con antipsicóticos que inducen aumento de peso. No obstante, algunas modificaciones en el metabolismo de la glucemia aparecerían independientemente de la adiposidad. <sup>24</sup>

### **3.-Tratamiento nutricional.**

Los pacientes con enfermedades psiquiátricas presentan alteración en los tiempos y el estado de nutrición debido a la alteración de la realidad a la que se enfrentan, el cambio en los tiempos de su alimentación comienza desde la ingesta, ya que ésta depende de la condición psíquica del paciente y si está dispuesto a ingerir alimentos.<sup>25</sup>

De acuerdo al estudio tratamiento con antipsicóticos y obesidad realizado por Gothelf D et en 2010, año muestra que 416 muertes están relacionadas con directamente relacionadas con el aumento de peso inducido por el uso de antipsicóticos, este aumento de peso es mayor en pacientes jóvenes no obesos y se produce en las primeras semanas de tratamiento, por lo que el tratamiento nutricional adecuado en las primeras etapas podría disminuir estas muertes o el riesgo a morir.<sup>25</sup>

Existen evidencias de que la intervención nutricional individual en pacientes tratados con olanzapina realizada por un nutriólogo es altamente exitosa para prevenir el aumento de peso en estos pacientes. Aquellos pacientes que presenten alteraciones metabólicas al comenzar el tratamiento, se deberán realizar intervenciones sobre el estilo de vida, tratamientos específicos y, si se requiere, plantear un cambio de antipsicótico por uno con mejor perfil metabólico. En este sentido, es altamente recomendable mantener la comunicación entre especialistas e individualizar las intervenciones.<sup>25</sup>

Los individuos con tratamiento de antipsicóticos pueden llegar a tener mejor estado de salud mental participando en una rutina de ejercicio físico. Realizar ejercicio moderado durante 30 minutos en, prácticamente todos los días de la semana, podría ser un objetivo a considerar. Sin embargo, en el caso de aquellos individuos muy sedentarios, sería aceptable fijar una rutina de 30 minutos de ejercicio físico moderado dos veces a la semana.<sup>25</sup>

Se propone que, en aquellos pacientes que desarrollen sobrepeso y obesidad, se evalúe el cambio de antipsicóticos como clozapina u olanzapina por otros con menor efecto sobre el peso y alteraciones metabólicas, siempre que las condiciones psiquiátricas del paciente lo permitan y el equipo multidisciplinario así lo decida, como son la ziprasidona y el aripiprazol.<sup>26, 27,28</sup>

Una intervención que comprendida por un control nutricio y la realización de actividad física durante 6 meses reduce significativamente el peso corporal, la circunferencia de la cintura, los niveles triglicéridos y de insulina en pacientes con obesidad en tratamiento con clozapina, normalizando estos parámetros, minimizando los cambios hormonales y atenuando algunos efectos neurolépticos asociados como la sedación.<sup>29,30</sup>

#### 4. Conclusión

De acuerdo a lo revisado los antipsicóticos atípicos son el tratamiento de primera elección para el control psicofarmacológico de los trastornos psiquiátricos. Actualmente, los últimos datos publicados sugieren que, al menos dos de los antipsicóticos atípicos, podrían estar asociadas con el riesgo de aparición de diabetes o alteraciones de la glucemia, como la clozapina y la risperidona.

La principal ventaja de los antipsicóticos atípicos frente a los antipsicóticos típicos, es la menor incidencia de efectos extrapiramidales y discinesia tardía. Sin embargo, los atípicos no están del todo fuera de tener efectos adversos y su utilización requiere considerar el riesgo de aumento de peso el cual favorece el incumplimiento del tratamiento y la presencia de factores de riesgo, como el de presentar convulsiones.

Los antipsicóticos atípicos se asocian con un alto riesgo considerable de inducción de alteraciones del metabolismo de la glucemia, no siempre asociadas con el incremento del peso. Sin embargo, algunos de ellos parecen ser bastante más seguros en cuanto al tratamiento relacionado con el metabolismo.

El síndrome metabólico afecta a los pacientes con enfermedades psiquiátricas, casi el doble de la prevalencia observada en la población general. Cada vez hay más indicios de que los antipsicóticos de segunda generación que inducen aumento del peso también se acompañan de mayor riesgo de síndrome metabólico.

En cuanto a las medidas dietéticas, existen evidencias de la mejora que supone en el perfil metabólico y en la reducción de peso en estos pacientes la intervención en forma de entrevista motivacional y/o sesiones de educación nutricional, además de, en ocasiones el cambio de medicación pertinente o la administración de fármacos coadyuvantes en la pérdida de peso. El establecimiento de objetivos nutricionales, en relación al ejercicio físico y, en general, a los hábitos saludables llevado a cabo por un equipo multidisciplinar en el que cooperen personal de psiquiatría y de nutrición y

dietética, además de otros profesionales de la salud es altamente recomendable para poder estabilizar los parámetros metabólicos del paciente.

De tal manera que es importante llevar un tratamiento multidisciplinario en pacientes con enfermedades psiquiátricas y enfatizar en aquellos pacientes con esquizofrenia ya que son a los que comúnmente se les prescribe este tipo de fármacos, acompañarlo con alguna actividad física, lo suficientemente activa no solo para mejorar el peso del paciente, sino, para permitir que el paciente evolucione progresivamente y no tenga recaídas, independientemente del cambio o no del medicamento.

## 5.-Bibliografía

1. Bobes J, González M. Calidad de vida en la esquizofrenia. En: Katsching H, Freeman H, Sartorius N. Calidad de vida en los trastornos mentales. España: Editorial Masson, 2010; 157-69.
2. World Health Organization. Informe sobre salud en el mundo. Salud mental, nuevos conocimientos, nuevas esperanzas. WHO 2011.
3. Warner R, DE Girolamo G. Epidemiology of mental disorders and psychosocial problems: schizophrenia. WHO 2009.
4. Vicente B, Rioseco P, Saldivia S , Kohn R, Torres S. Estudio chileno de prevalencia de patología psiquiátrica (DSM III-R-R/CDI) (ECP). Rev Méd Chile 2012; 130: 527-36.
5. Jablensky A, Sartorius N, Ernberg G, Anker M, Korten A, Cooper J et al. Schizophrenia: manifestations, incidence and course in different cultures. A world health organization ten-country study. Psychol Med Monog Suppl 1992; 20: 1-97.
6. Kraepelin E. Dementia Praecox. En: Cutting J. and Shepherd M. The clinical routes of the schizophrenia concept. Cambridge University Press. U.K.
- 7.- Barreto M, Ingelmo J, Farmacología de las drogas antipsicóticas, 2011;93(2):243-7
- 8.- Instituto de la farmacología . Antipsicóticos típicos y atípicos, implicaciones (2014) <https://farmacomedia.files.wordpress.com/2010/04/teorico-antipsicoticos.pdf>
9. Sossa Melo CL. Estado protrombótico y síndrome metabólico. Acta Médica Colombiana 2010;30:140-143. Disponible en: <http://www.redalyc.org/articulo.oa?id=163113819011>.
10. Palomo I, Moore-Carrasco R, Alarcón M, Rojas A, Mujica V, Hasbun S. Fisiopatología del estado protrombótico en el síndrome metabólico. Acta Médica Colombiana 2009;34:80-84. Disponible en: <http://www.redalyc.org/articulo.oa?id=163113828004>
11. BERTOLOTE J, GORRY MC. Early intervention and recovery for young people with early psychosis: Consensus statement. B J Psychiatry 2012; 187 (Suppl 33): 53-9.

12. Grundy S. Metabolic Syndrome Scientific Statement by the American Heart Association and the National Heart, Lung, and Blood Institute. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2011; 25:2243-2244
- 13.- Pronsky et al. Valoración: interacciones entre los fármacos y los alimentos” en Krause Dietoterapia. 2009.12ª Edición. Elsevier España, SL.
14. Miwa R, Tadashi N, Shinji K, Masahiro K, Satomi S., Mihoko T. Adiponectin as a Biomarker of the Metabolic Syndrome. *Circ J* 2013; 68: 975 –981
15. Pérez de la Cruz AJ, Luna López V, Culebras Fernández JM. Nutrición y obesidad. En: Gil A. Tratado de Nutrición. Tomo IV. 2ª ed. Madrid: Medica Panamericana; 2010. p. 419-443
16. Kershaw E, Flier J. Adipose Tissue as an Endocrine Organ. *JCEM* 2012; 2548- 2556
17. Arias P, Cabrera Cortina JI, Iermoli R, Fernández S. Regulación del metabolismo. Diabetes mellitus. En: Dvorkin M, Cardinali D, Iermoli R. Bases Fisiológicas de la Práctica Médica. 14ª ed. Buenos Aires: Medica Panamericana; 2010. p.749-780.
18. Lozano Estevan MC, Iglesias Rosado C. Farmacología del sistema nervioso central. En: Mestres, Duran. Farmacología en Nutrición. 1ª ed. Madrid. Medica Panamericana; 2012;169-184
19. Haupt DW, Differential Metabolic Effects of Antipsychotic Treatments, *European Neuropsychopharmacology* 16(Supl. 3):149-155, Sep 2011
20. Lorenzo M. Resistencia a la insulina en el músculo esquelético: ejercicio y activación de receptores nucleares como estrategias terapéuticas. En: Monografía XXIV. Redes de señalización y estrategias terapéuticas.2009;279- 308
21. Lizcano JM, Alessi DR. The insulin signalling pathway. *Curr Biol.* 2002;12(7):236-8.
22. Chen X, Iqbal N, Boden G. The effects of free fatty acids on gluconeogenesis and glycogenolysis in normal subjects. *J Clin Invest.* 2013;103(3)365-372
23. De Hert M, Schreurs V, Vancampfort D, Van Winkel R. Metabolic syndrome in people with schizophrenia: a review. *World Psychiatry* 2009;8:15-22
24. 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* 2010;49:753–760.

25. Jibson, M. First generation antipsychotic medications: Pharmaology, administration and comparative side effects. Up To Date, Wolters Kluwer. (2015)
26. Gorczynski P, Faulkner G. Exercise therapy for schizophrenia. Cochrane Database of Systematic Reviews 2010, Issue 5. Art N°: CD004412. DOI: 10.1002/14651858.CD004412.pub2.
27. Evans S, Newton R, Higgins S. Nutritional intervention to prevent weight gain in patients commenced on olanzapine: a randomized controlled trial. Aust N Z J Psychiatry. 2005;39(6):479-86
28. Krogh J, Speyer H, Norgaard HC, Moltke A, Nordentoft M. Can exercise increase fitness and reduce weight in patients with schizophrenia and depression? Front Psychiatry. 2014;28:5:89
29. Kwon S, Choi J, Bahk W, Yoonkim C, Hyungkim C, Shin C et al. Weight management program for treatment-emergent weight gain in olanzapine-treated patients with schizophrenia or schizoaffective disorders. A 12 week randomized controlled clinical trial. J Clin Psychiatry 2006;67:547-53
30. Ford ES, Giles WH, Dietz WH. Prevalence of the metabolic syndrome among US adults: findings from the third National Health and Nutrition Examination Survey. JAMA. 2002;287:356-9.