



**UNIVERSIDAD POPULAR AUTÓNOMA DEL  
ESTADO DE PUEBLA**

---

**ESCUELA DE NUTRICIÓN**

Efectos secundarios metabólicos de los  
antipsicóticos de segunda generación.

Artículo Especializado  
que para obtener el Título de

**Licenciada(o) en Nutrición**

Presenta:

**Leticia Arely González Zúñiga Hernández**

Director:

**MNC. Lupitha Elizabeth Flores Rojas**

Puebla, Pue., México

**Primavera 2019.**



**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.

## **AGRADECIMIENTOS**

Las personas más importantes de mi vida no solamente viven en mi casa, hay grandes personas en la distancia que viven en mi corazón.

A mi mamá Leticia Hernández, que con sus consejos me ha enseñado a ser una mejor persona, a nunca rendirme y ser fuerte ante las adversidades.

A mi papá Rodolfo González Zúñiga, que siempre me ha apoyado en lo que me propongo y jamás ha dejado de confiar en mí.

A mi universidad, por dejar formarme académicamente de la mejor manera y haberme abierto las puertas para conocer excelentes personas.

A mis maestras, por compartir su sabiduría ayudándome a adquirir conocimientos que me servirán en mi preparación profesional.

A Lupitha, por su valiosa guía y asesoramiento a la realización de este artículo y por su apoyo a lo largo de mi carrera.

A Daniela y a Juan Carlos, por su apoyo incondicional y por demostrarme la fe que tienen en mí.

A Coco, por siempre alegrar mis días y enseñarme el significado de la lealtad.

Gracias a todas las personas que han marcado mi vida y que me han brindado su ayuda de manera desinteresada y su buena voluntad. Y mutuamente agradezco a mis padres que con esfuerzo y dedicación me ayudaron a culminar mi carrera universitaria y me dieron el apoyo para formar mi camino.

## ÍNDICE

1.- Introducción .....	3
2.- Antipsicóticos típicos o de primera generación .....	3
3.- Antipsicóticos atípicos o de segunda generación .....	4
4.- Efectos secundarios .....	4
5.- Obesidad/Aumento de peso .....	5
6.- Resistencia a la insulina .....	7
7.- Diabetes .....	9
8.- Dislipidemias .....	11
9.- Hipertrigliceridemias .....	11
10.- Control metabólico o seguimiento de pacientes .....	12
11.- Conclusiones y perspectivas .....	14
12.- Referencias .....	16

# **EFFECTOS SECUNDARIOS METABÓLICOS DE LOS ANTIPSICÓTICOS DE SEGUNDA GENERACIÓN**

Metabolic side effects of second-generation antipsychotics

## **RESUMEN**

Los antipsicóticos se utilizan ampliamente para el tratamiento de un gran número de problemas neuropsiquiátricos. Los antipsicóticos se han dividido en dos clases de acuerdo a su estructura química, los típicos o de primera generación (APG) y los atípicos o de segunda generación (ASG). Los ASG tienen mayores beneficios que los APG porque producen menores efectos secundarios extrapiramidales, sin embargo se ha cuestionado su manejo, ya que diversos estudios tanto en humanos como en animales han encontrado y relacionado su utilización con efectos secundarios metabólicos, como obesidad, aumento de peso, diabetes, dislipidemias, síndrome metabólico y resistencia a la insulina. Debido a estos efectos se han establecido guías clínicas para el control y la monitorización de los pacientes con algún tratamiento con este tipo de fármacos.

El objetivo de esta revisión es presentar algunos efectos secundarios metabólicos producidos por los ASG así como su posible mecanismo de acción y el seguimiento u control metabólico que los pacientes en tratamiento con estos fármacos deben de llevar.

**PALABRAS CLAVES:** Antipsicótico atípico o de segunda generación, antipsicótico típico o de primera generación, síndrome metabólico, resistencia a la insulina, diabetes, hiperlipidemias.

**METODOLOGÍA:** La búsqueda de los artículos se realizaron en la siguiente base de datos: PubMed, EBSCOHOST, DynaMed e IntraMed.

**ABSTRACT:** Antipsychotics are widely used to treat a large number of neuropsychiatric problems. Antipsychotics are divided in two classes according to their chemical structure, typical or first generation (APG) and the atypical or second generation (ASG). The ASG

have greater benefits because they produce less extrapyramidal side effects, but its management has been questioned since several studies in both human and animal have found their use and related metabolic side effects such as obesity, weight gain, diabetes, dyslipidemia, metabolic syndrome and insulin resistance. Because of the effects have been established clinical guidelines for the control and monitoring of patients with a treatment with these drugs.

The aim of this review is to present some metabolic side effects produced by the ASG and its possible mechanism of action and the metabolic control or monitoring that patients treated with these drugs should have.

**KEYWORDS:** atypical antipsychotic or second-generation antipsychotic, typical or first generation antipsychotic, metabolic syndrome, insulin resistance, diabetes, hyperlipidemia.

**METHODS:** The research of the articles was made in the following database: PubMed, EBSCOHOST, DynaMed and IntraMed.

## **INTRODUCCIÓN**

Los fármacos antipsicóticos son conocidos como neurolépticos, antiesquizofrénicos o tranquilizantes mayores. <sup>i</sup> Se utilizan por lo regular en el tratamiento de la esquizofrenia, en estado de agitación, <sup>ii</sup> en enfermedad bipolar, en trastorno obsesivo compulsivo, en síndrome de Tourette, entre otros. <sup>iii</sup>

De acuerdo con su estructura química se clasifican en antipsicóticos típicos o de primera generación (APG) y antipsicóticos atípicos o de segunda generación (ASG). El punto clave de los antipsicóticos típicos se centra en la acción bloqueante de los receptores dopaminérgicos  $D_2^{iv}$ , este bloqueo de receptores en el musculo estriado produce disfunción extrapiramidal. <sup>2</sup> Mientras que los antipsicóticos atípicos tienen baja afinidad por los receptores  $D_2$  y alta afinidad por los receptores de serotonina 5-HT<sub>2A</sub>, provocando menor tendencia a reacciones extrapiramidales. <sup>4</sup>

El uso de ASG ha aumentado de manera significativa durante los últimos 15 años, por ejemplo, en Estados Unidos su uso para el tratamiento en pacientes esquizofrénicos ronda el 90% del total de ventas del mercado. <sup>5</sup>

## **ANTIPSICÓTICOS TÍPICOS O DE PRIMERA GENERACIÓN**

Los APG también llamados convencionales o típicos son eficaces en cuanto al tratamiento de los síntomas positivos de la psicosis, como son: delirios, alucinaciones y trastornos del pensamiento. Sin embargo, son menos eficaces en el manejo de los síntomas negativos, tales como: apatía, embotamiento emocional o anhedonia. <sup>6</sup> Además, producen importantes efectos secundarios extrapiramidales, los cuales incluyen reacciones distónicas, parkinsonismo, acatisia y disquinesia tardía. <sup>7</sup>

Los APG tienen gran afinidad por los receptores antagonistas de la dopamina  $D_2$ , son más efectivos contrarrestando los problemas psicóticos, sin embargo, presentan valores elevados de trastornos neurológicos. <sup>5</sup> Principalmente su eficacia se da cuando se ocupan al

menos 60% de estos receptores. Sin embargo, cuando superan el 80%, hay un mayor riesgo de síntomas extrapiramidales.<sup>8</sup>

## **ANTIPSICÓTICOS ATÍPICOS O DE SEGUNDA GENERACIÓN**

El desarrollo de los ASG atípicos proviene de la necesidad de causar menos efectos secundarios.<sup>8</sup> Los ASG presentan mayor eficacia debido a que no sólo antagonizan a los receptores de dopamina D2 sino también a los receptores de serotonina 2<sup>a</sup> (5-HT<sub>2A</sub>).<sup>9,10</sup>

Los ASG presentan una baja probabilidad de provocar efectos secundarios extrapiramidales, pero también se ha encontrado que pueden presentar un conjunto de efectos adversos.<sup>9,11,12</sup> Existe evidencia sobre los efectos secundarios que pueden producir, sobre todo a nivel metabólico. Aumentan el riesgo de incrementar el peso de manera significativa, de presentar resistencia a la insulina, hiperglucemia, diabetes mellitus tipo 2 (DM2) y dislipidemias, relacionado con un perfil lipídico aterogénico (aumento del colesterol LDL y los niveles de triglicéridos y colesterol HDL disminuido).<sup>13,14,15,16</sup>

## **EFFECTOS SECUNDARIOS**

En un estudio con pacientes que iniciaron terapia con ASG, se encontraron niveles elevados tanto de glucosa como de lípidos después de haber iniciado la terapia. Estos hallazgos han asociado los cambios metabólicos con la utilización de ASG. Los ASG relacionados con este hallazgo fueron: clorpromacina, clozapina, olanzapina, perfenazina, quetiapina, tioridazina y tiotixeno.<sup>15,16,7</sup>

No todos los antipsicóticos atípicos presentan los mismos efectos adversos, o no con la misma intensidad (Ver Tabla 1)<sup>7</sup>, por ejemplo, se ha relacionado y demostrado de forma particular que la olanzapina es uno de los ASG que produce mayores efectos secundarios metabólicos incluyendo la ganancia de peso, dislipidemias, diabetes, etc.<sup>7,8</sup>

<b>Tabla 1</b>			
<b>ASG y efectos secundarios metabólicos <sup>7</sup></b>			
ASG	Aumento de peso	Riesgo de Diabetes	Deterioro del perfil de lípidos
Clozapina	***	*	*
Olanzapina	***	*	*
Risperidona	**	RD	RD
Quetiapina	**	RD	RD
Ziprasidona	*/-	-	-
Aripiprazol	*/-	-	-
*= efecto elevado, — = efecto nulo, RD=resultado divergente			
<i>Consensus Development Conference on Antipsychotic Drugs And Obesity And Diabetes. Diabetes Care. 2004</i>			

## **OBESIDAD / AUMENTO DE PESO**

La obesidad es uno de los problemas físicos más comunes entre las personas con enfermedad mental grave y persistente. Un estilo de vida poco saludable, así como los efectos de los ASG puede contribuir al desarrollo de este problema.<sup>15</sup> Y varios estudios lo han demostrado. Por ejemplo, en un meta-análisis se detectaron cambios de peso después de 10 semanas de tratamiento con una dosis estándar de antipsicóticos. Clozapina y olanzapina tuvieron las mayores ganancias de peso con 4.45 y 4.15 kg, respectivamente. La risperidona se asoció con un aumento modesto de 2,10 kg y la ziprasidona tuvo un peso neutro, con una ganancia media de 0,04 kg.,<sup>14,15</sup>

En el ensayo CATIE,<sup>10</sup> un ensayo clínico del Instituto Nacional de Salud Mental de Estados Unidos evaluó la eficacia de los ASG, además analizó los cambios de peso con diferentes antipsicóticos, observó que hubo un aumento de peso superior al 7% desde el inicio hasta el último día de observación; con olanzapina se produjo entre el 30% de los pacientes, para quetiapina el 16%, para la risperidona el 14%, el 12% para perfenazina, y el 7% con ziprasidona.<sup>12,24</sup>

En el análisis retrospectivo de Wirshing et al., 2015 que tuvo una duración de 6 años con pacientes con esquizofrenia, la mayor ganancia de peso ajustada se presentó entre la semana quince (para risperidona) y 24 (para clozapina) del tratamiento con AP. La

olanzapina y la clozapina obtuvieron los máximos porcentajes de ganancia de peso ajustados.<sup>20</sup>

Usualmente no todos los ASG bloquean los mismos receptores ni tampoco en igual medida, por lo que aquellos fármacos que producen mayor aumento de peso son aquellos que producen mayor antagonismo en los receptores<sup>13</sup>, (Ver tabla 3). Además en estudios a corto plazo ha establecido un orden de clasificación del potencial de ganancia de peso entre los antipsicóticos atípicos: la clozapina, en primer lugar, seguido de la olanzapina, quetiapina, risperidona, amisulprida, el aripiprazol y la ziprasidona.<sup>18</sup>

<b>Tabla 3</b>		
<b>Antipsicóticos atípicos o de segunda generación con riesgo de incremento de peso.<sup>13</sup></b>		
Clozapina ***		
Olanzapina ***		
Risperidona **		
Quetiapina **		
Ziprasidona */-		
Aripiprazol */-		
***	Riesgo mayor	** Riesgo moderado    */- Riesgo leve

Hoy en día se sabe que la olanzapina en específico muestra alta afinidad a la serotonina (en particular 5-HT<sub>2A</sub> y 5-HT<sub>2C</sub>), a la histamina H<sub>1</sub>, a los receptores muscarínicos (M<sub>1</sub>-M<sub>4</sub>), a la dopamina (D<sub>2</sub> y D<sub>1</sub>), y a los receptores  $\alpha$ -1 adrenérgicos. Por lo tanto el antagonismo o interacción con un solo de estos receptores puede producir el incremento de peso.<sup>25</sup> Otra evidencia sugiere que el uso crónico de algunos ASG incrementan los niveles de leptina como producto de la obesidad, produciendo un aumento de peso.<sup>13</sup>

El género puede ser un factor ya que tanto en un estudio realizado por Covell et al., 2003 y otro realizado por Laboratorios Lilly mostraron diferencias entre géneros. Por ejemplo en el segundo se les dio un tratamiento combinado con olanzapina y fluoxetina a mujeres de bajo índice de masa corporal, al aumentar la dosis de fluoxetina habían ganado peso. Esto sugiere que las mujeres corren un riesgo especial utilizando clozapina y la olanzapina, tal vez especialmente cuando se combinan con otros psicotrópicos.<sup>26, 28</sup>

El exceso de peso posteriormente, aumenta el riesgo de hipertensión, enfermedad cardíaca coronaria, accidente cerebrovascular isquémico, intolerancia a la glucosa, DM, dislipidemia, problemas respiratorios, artrosis, problemas hepáticos, y ciertos tipos de cáncer.<sup>18</sup>

Muchas clases de los receptores específicos de estos fármacos son responsables de su propensión a inducir el incremento de peso.<sup>25</sup> Se cree que el hambre y la saciedad pueden ser alteradas en personas que toman ASG, debido a las afinidades de unión de estos fármacos a la serotonina, la norepinefrina, la dopamina y los receptores de la histamina H1, en particular.<sup>7</sup> Todos estos receptores han sido implicados en el control de peso corporal.<sup>7</sup> Es decir, existe un incremento del apetito provocado por el bloqueo de los receptores histaminérgicos H1 en los centros del hambre en el hipotálamo y por el bloqueo serotoninérgico 5-HT2C.<sup>13,25</sup> (Ver Figura 1).

Por lo mencionado con anterioridad, el control del peso corporal es esencial en pacientes con enfermedades mentales sobre todo si utilizan como tratamiento algún antipsicótico de segunda generación.

## **RESISTENCIA A LA INSULINA**

El aumento de peso, específicamente la obesidad, se relaciona fuertemente con la resistencia a la insulina (RI).<sup>13,19</sup> La RI parece deberse a la producción de productos biológicos por el adipocito como leptina, ácidos grasos libres, adiponectina, factor de necrosis tumoral y resistina, estos modulan la secreción de insulina y la sensibilidad a la misma, de tal manera que un aumento en la producción de estas sustancias demandan un aumento en la secreción de esta hormona.<sup>13</sup>

Sin embargo se ha demostrado a través de diferentes estudios, cómo los ASG llegan a producir RI independientemente del grado de obesidad. Por ejemplo existe evidencia que sugiere que la olanzapina puede afectar la sensibilidad a la insulina, en ausencia de cambios en la adiposidad.<sup>19,17</sup>

También se ha postulado que la supresión colinérgica influye en la secreción de insulina por una acción directa sobre el páncreas, gracias al antagonismo de los receptores muscarínicos M3 postsinápticos.<sup>17</sup> Los receptores M3 postsinápticos están localizados en la célula beta, de esta manera, el bloqueo de estos receptores puede conducir a una disminución directa de la secreción de la insulina.<sup>13</sup> (Ver Figura 1)

Dado el papel del sistema nervioso autónomo en el control del metabolismo de la glucosa en hígado, se cree que la interrupción de las vías de regulación simpática y parasimpática deteriora la regulación de la glucosa.<sup>17</sup> La olanzapina y la clozapina son potentes antagonistas muscarínicos no selectivos y por lo tanto podría actuar a través de esta vía.<sup>23</sup> Es probable que el sistema nervioso central juega un papel importante en el desarrollo de la hiperglucemia y la resistencia a la insulina en los pacientes tratados con ciertos fármacos antipsicóticos atípicos.<sup>17</sup> Ya que en un estudio con ratas se observó que la exposición aguda de olanzapina en el sistema nervioso central induce a la activación de AMPK hipotalámico y resistencia a la insulina hepática, este estudio sugiere un sitio hipotalámico de acción para el descontrol metabólico.<sup>19,25</sup>

El hipotálamo ha sido implicado en la homeostasis de la glucosa, junto con hormonas circulantes y en concreto el núcleo arcuato.<sup>7</sup> Un sitio probable de la acción de los efectos nocivos de la olanzapina sobre homeostasis de la glucosa se encuentra en el arco arcuato, ya que varios receptores para el que la olanzapina tiene afinidad se expresan en esta área hipotalámica.<sup>19</sup> El apoyo a la idea es mediante su administración periférica en ratones, pues se ha visto que es capaz de inducir la fosforilación de AMP hipotalámica activada por la proteína quinasa (AMPK), cuya activación se ha relacionado con incremento en la expresión de neuropéptido NPY / AgRP. Éstos han sido implicados en el control de la homeostasis de la glucosa y, más específicamente, en la regulación de la sensibilidad hepática a la insulina.<sup>8,7</sup> En un estudio con ratas se mostró que la infusión aguda de olanzapina por vía intravenosa o intracerebroventricular induce resistencia a la insulina hepática, acompañada por la activación del AMPK hipotálamo y el aumento de expresión de NPY y AgRP.<sup>19</sup>

Sin embargo se necesitan estudios adicionales para poder explicar con exactitud los mecanismos moleculares que provocan estos efectos farmacológicos.

## **DIABETES**

Los trastornos psiquiátricos puede ser un factor de riesgo para presentar diabetes, así como el consumo de antipsicóticos. De igual forma, es considerada como uno de las enfermedades crónicas más demandantes y asociada con mayor frecuencia a varios trastornos psiquiátricos.<sup>8,7</sup> Los informes de casos y análisis retrospectivos sugieren que los ASG se asocian con aumento significativo en las concentración de glucosa en ayunas. Esta hiperglucemia puede provocar la presencia de diabetes tipo 2, acidosis metabólica o cetosis. La mayoría de los casos nuevos de diabetes tipo 2 se producen en los primeros 6 meses de tratamiento con ASG.<sup>8</sup>

Estudios adicionales han encontrado que la prevalencia de la diabetes y la obesidad es de dos a cuatro veces mayor en personas con esquizofrenia que en la población general, las estimaciones globales de prevalencia de diabetes entre los pacientes con esquizofrenia van desde 16 a 25%.<sup>8</sup> Los grandes estudios de cohortes retrospectivos han reportado un aumento de riesgo para diabetes en pacientes tratados con clozapina u olanzapina en comparación con pacientes que no recibieron el tratamiento con ASG.<sup>7,11</sup>

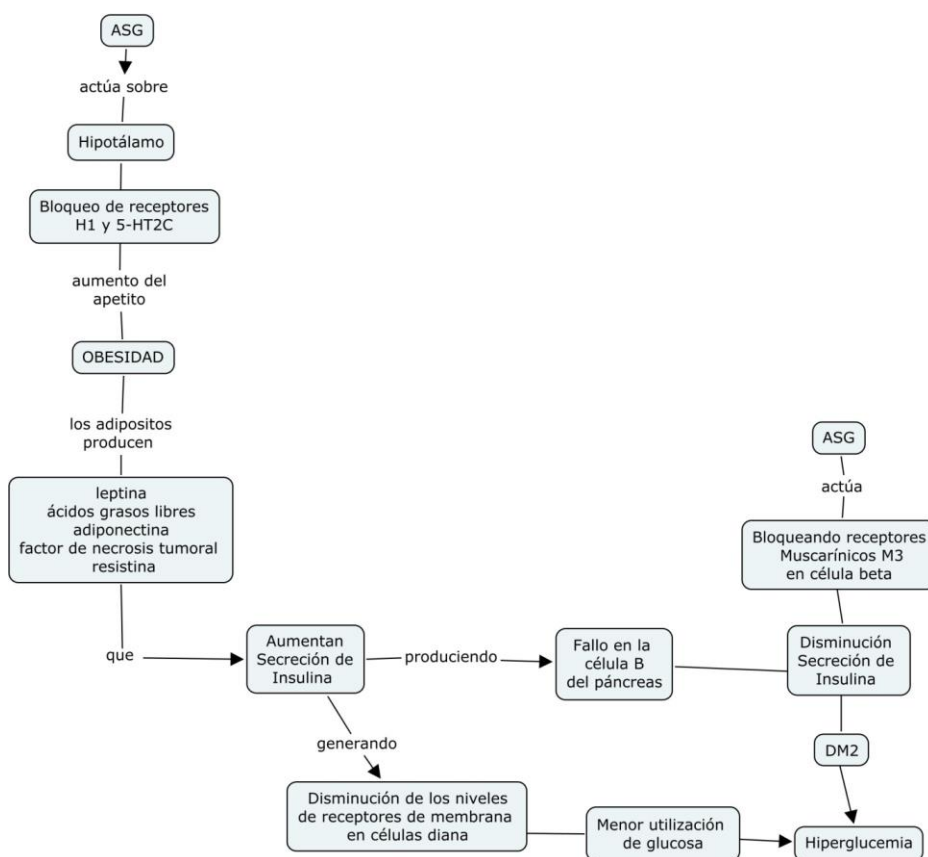
Los pacientes tratados con olanzapina y la clozapina tienen niveles elevados de insulina en ayunas y postprandial, incluso después de ajustar el peso corporal.<sup>7,11</sup> Johnson et al., 2008 encontraron in vitro que las concentraciones bajas de la olanzapina y la clozapina (ambos antagonistas muscarínicos) inhibieron la secreción colinérgica de insulina mediante el bloqueo del receptor muscarínico M3. Risperidona y Ziprasidona no tuvieron tales efectos. Estos hallazgos sugieren un papel añadido a la actividad anticolinérgica potente como un factor que contribuye para el desarrollo de diabetes.<sup>8</sup>

En el estudio de Crump et al., 2007 se encontró un mayor riesgo de tener un diagnóstico de diabetes posterior al diagnóstico de esquizofrenia tanto en hombres como en mujeres.<sup>20</sup> En un Meta-análisis de la asociación de la incidencia de diabetes entre los pacientes tratados con antipsicóticos atípicos se observó que la clozapina y olanzapina se

asociaron con mayor riesgo, mientras que la risperidona y la quetiapina no se asociaron con algún riesgo.<sup>31</sup>

En cuanto a la relación del uso de AP en pacientes con esquizofrenia y desarrollo de diabetes mellitus, Lambert et al., 2015 encontraron que los pacientes que iniciaron tratamiento ASG por primera vez y a los que se les recetó olanzapina, risperidona, quetiapina o clozapina tienen mayor riesgo a presentar diabetes contra los que tomaron haloperidol.<sup>20</sup>

Por lo visto anteriormente es necesario asegurar que los pacientes que reciben ASG sean examinados a tiempo para evitar el riesgo de presentar diabetes, a pesar del grado de adiposidad.



**Figura 1. Diagrama de acontecimientos propuestos para explicar algunos efectos metabólicos (aumento de peso, resistencia a la insulina y DM2) de los antipsicóticos de segunda generación.<sup>13</sup>**

## **DISLIPIDEMIAS**

Otra consecuencia relacionada con el uso de SGA es su efecto sobre los lípidos séricos. La evidencia sugiere que los cambios en los lípidos séricos son concordantes con los cambios en el peso corporal. La clozapina y la olanzapina, que producen la mayor ganancia de peso, se asocian con los mayores aumentos en el colesterol total, colesterol LDL y los triglicéridos y colesterol HDL disminuido. El aripiprazol y la ziprasidona, que se asocian con la menor cantidad de la ganancia de peso, no parecen estar asociados con un empeoramiento de los lípidos séricos.<sup>7</sup>

Se han investigado los efectos de la quetiapina, la olanzapina, risperidona y la clozapina en los niveles de leptina y triglicéridos, así como sobre el peso. A las 6 semanas, la olanzapina y la clozapina produjo un marcado aumento en los triglicéridos séricos y en los niveles de leptina, los aumentos fueron modestos en los pacientes tratados con quetiapina y fueron mínimos en los que recibieron risperidona.<sup>11,14</sup>

En otro estudio se encontró que la clozapina y la olanzapina, se asociaron con aumento en los niveles de colesterol y triglicéridos en la etapa final de un tratamiento de 8 semanas en pacientes con primer episodio de esquizofrenia.<sup>11</sup> En el ensayo CATIE, la olanzapina se asoció con mayores y significativos efectos adversos sobre los lípidos, mientras que la ziprasidona es el único antipsicótico asociado con una mejoría en estos cambios metabólicas<sup>11,24</sup>

En el ensayo CATIE los pacientes tratados con olanzapina mostraron mayores incrementos de colesterol total y triglicéridos. La risperidona mostró disminución de los triglicéridos y colesterol total. La quetiapina mostró triglicéridos y colesterol total normal. Y Ziprasidona demostró una disminución en triglicéridos y colesterol total.<sup>8,31</sup>

## **HIPERTRIGLICERIDEMIAS**

La mayoría de los estudios de los efectos antipsicóticos sobre el perfil lipídico se han centrado en los valores de triglicéridos en ayunas, debido a su asociación entre el síndrome metabólico o la sensibilidad a la insulina.<sup>24</sup> En un análisis que exploró los

cambios en triglicéridos postprandiales en la fase 1 del ensayo CATIE se encontró mayor aumento en los niveles de triglicéridos postprandiales en los pacientes asignados a la quetiapina y olanzapina, mientras que los pacientes con ziprasidona no mostraron cambios y en los sujetos expuestos a la risperidona y la perfenazina se observó una disminución.<sup>24</sup>

Existe evidencia de que antipsicóticos como la clozapina y la olanzapina, elevan los niveles de triglicéridos, ya que se ha observado un rápido aumento de los triglicéridos al iniciar el tratamiento y un rápido descenso al suspenderlo.<sup>13</sup> Debido a la falta de una explicación fisiopatológica, se ha propuesto la presencia de un "receptor X" que no se ha identificado en el tejido adiposo, hígado, músculo esquelético y cerebro, que puede ser bloqueado por el ASG. Esto podría explicar por qué estos fármacos elevan rápidamente los niveles de triglicéridos y su disminución tras la discontinuación.<sup>13</sup>

Se tiene evidencia acerca de los efectos perjudiciales de los ASG sobre la lipólisis, se ha presentado que el efecto que causan, es a través de una reducción de la lipasa sensible a hormonas y por el aumento de la expresión del ácido graso sintasa, que favorece la lipogénesis y la hipertrofia del adipocito.<sup>25</sup> Asimismo Yang et al. ha identificado la sobreexpresión de un factor de transcripción implicado en la regulación de la homeostasis de los lípidos ( proteína de unión regulador de esteroides (SREBP) -1), este es un posible mecanismo de la olanzapina sobre la adipogénesis (sobre la ácido grasos sintasa y la sobreexpresión de adiponectina) en preadipocitos.<sup>25</sup>

Por todo lo mencionado es primordial que todo paciente en tratamiento con ASG se someta a un control y/o a un seguimiento metabólico.

## **CONTROL METABÓLICO O SEGUIMIENTO DE PACIENTES**

El seguimiento metabólico ha sido reiterado varias veces a través de consensos y guías clínicas. La mayoría de éstas, afirman que el psiquiatra y otros médicos relacionados con los servicios de salud mental deberían obtener datos bioquímicos del paciente y luego monitorizarlos a lo largo del tratamiento.<sup>7,10,11</sup>

Los parámetros que deben registrarse son:

1. Antecedentes personales y familiares de DM, obesidad, dislipidemia, hipertensión o enfermedades cardiovasculares.
2. El peso, altura, IMC
3. Circunferencia de la cintura
4. Presión arterial
5. Glucosa plasmática en ayunas
6. Perfil lipídico (colesterol-total, colesterol-LDL, colesterol-HDL y triglicéridos)

Un aumento de IMC en un paciente con peso normal o con sobrepeso debe considerar alguna intervención, en la que se puede incluir asesoramiento nutricional (tanto para el paciente o familiar o la persona a cargo de la alimentación), la iniciación de un programa de ejercicio personal, el uso de medicamentos que promueven la pérdida de peso y / o un cambio en la medicación a otro asociado con menor riesgo metabólico o aumento de peso.<sup>11,7</sup> La American Diabetes Asociación sugiere que, un aumento de peso mayor o igual al 5% puede requerir cambio a otro antipsicótico.<sup>7</sup>

El estándar de monitoreo se ha establecido por varios autores y organizaciones. Por ejemplo, en la Conferencia para el Desarrollo del Consenso de los medicamentos antipsicóticos, la obesidad y la diabetes, la Asociación Americana de Diabetes, la Asociación Americana de Psiquiatría, la Asociación Americana de Endocrinología Clínica de la Asociación del estudio de la Obesidad de Norte Americana elaboraron un protocolo de seguimiento, que resume las acciones a seguir para el control metabólico para los pacientes que utilizan ASG.<sup>7,8,15</sup> (Ver Tabla 4)

<b>Tabla 4</b>							
<b>Protocolo de seguimiento de pacientes con tratamiento de ASG<sup>7</sup></b>							
	Primera vez	4 semanas	8 semanas	12 semanas	Trimestral	Anual	Cada 5 años
AHF Y APNP	√					√	
Peso/(IMC)	√	√	√	√	√		

Circunferencia de cintura	√					√	
Presión arterial	√			√		√	
Glucosa en ayunas	√			√		√	
Perfil de lípidos en ayunas	√			√			√
AHF= Antecedentes heredo-familiares , APNP = Antecedentes personales no patológicos							
<i>Consensus Development Conference on Antipsychotic Drugs And Obesity And Diabetes. Diabetes Care. 2004</i>							

Las alteraciones en la ingesta y gasto de energía son contribuyentes al aumento del peso en la población psiquiátrica, y cómo estos procesos se ven alterados por el tratamiento con ASG es importante la intervención nutricional en este tipo de pacientes.<sup>7</sup> Por lo que se ha recomendado reducir el consumo de grasas saturadas e incrementar el consumo de fibra y de actividad física.<sup>10</sup>

En estados Unidos la FDA exige que todos los fabricantes de antipsicóticos atípicos en las etiquetas de sus productos incluyeran una advertencia sobre los riesgos de la hiperglucemia y la diabetes, para poder evitar y/o disminuir los efectos de los ASG.<sup>32</sup>

Estas intervenciones son necesarias para asegurar la calidad de atención de un paciente de salud mental. Así como para evitar y disminuir los efectos metabólicos adversos que presentan los antipsicóticos atípicos o de segunda generación.<sup>31,7</sup>

## CONCLUSIONES Y PERSPECTIVAS

Los antipsicóticos de segunda generación además de disminuir los riesgos extrapiramidales, conducen a efectos secundarios metabólicos importantes, como síndrome metabólico, aumento de peso, resistencia a la insulina, diabetes y alteración en el perfil de lípidos, estos a largo plazo y sin tratamiento y/o seguimiento oportuno son factores de riesgo para presentar algún tipo de enfermedad cardiovascular. Todos los riesgos metabólicos relacionados con los ASG deberían ser tomados en cuenta por los psiquiatras y los especialistas en enfermedades mentales para poder elegir algún tratamiento. De igual forma deben revisar los antecedentes familiares y personales, así como los datos

antropométricos y bioquímicos; el tipo de intervención para pacientes con tratamiento con ASG debería ser interdisciplinario, donde se incluya la consulta con un nutriólogo, médico internista e incluso endocrinólogo; para poder asegurar que no exista algún factor de riesgo y en caso de presentarlo o que se de algún efecto secundario hacer el tratamiento y la orientación oportuna.

A pesar de los riesgos de salud implicados con los ASG, es importante tomar en cuenta que los pacientes con trastornos mentales pueden hacer malas elecciones alimenticias por lo tanto llevar a cabo dietas deficientes además de tener una actividad física sedentaria. Estos factores son un área de investigación para los nutriólogos, pues de aquí se podrían hacer diversos estudios como por ejemplo alguno que demuestre si haciendo una intervención nutricia adecuada se pueden reducir los efectos de los ASG. Igualmente el conocimiento de los mecanismos de acción de los ASG sobre los efectos secundarios metabólicos que ocasionan aun no son del todo conocidos y evidenciados, por lo tanto también es una are de futura investigación.

Finalmente la mayoría de los estudios que han estos efectos secundarios metabólicos se han realizado en países europeos y norteamericanos, por lo que sería interesante comparar sus resultados con estudios realizados en países latinoamericanos. Y en específico determinar los efectos metabólicos de los ASG en población mexicana.

## REFERENCIAS

---

1. Rang H, Dale M, Ritta J and Mcare P. Farmacología. 5ª ed. España: Elsevier; 2004.
2. Aristil Chér P. M. Manual de Farmacología Básica y Clínica. 5ª ed. México: Mc Graw Hill; 2010.
3. Salín Pascual R. Neurobioquímica y farmacología de los antipsicóticos atípicos. Rev Mex Neuroci 2005; 6(6): 500-507
4. Flórez J. Fármacos antipsicóticos neurolépticos. En: Armijo J, director. Farmacología Humana. 5ª ed. España: Elsevier; 2008. p.629-644.
5. Company Plomer M. El uso de antipsicóticos de segunda generación en pacientes con esquizofrenia en edad adulta. ¿Modifica la morbimortalidad por enfermedad cardiovascular en comparación con los antipsicóticos de primera generación? Universitat de les Iles Balears. 2016; 4-7.
6. Vogel M, Leon F, Torres R y Crossley N. Antipsicóticos de primera y segunda generación en esquizofrenia: eficacia, efectividad y efecto de la dosis utilizada. Rev Ciencias Medicas 2017; 42(1):41-48
7. American Diabetes Association, American Psychiatric Association, American Association of Clinical Endocrinologists and North American Association for the Study Of Obesity. Consensus Development Conference on Antipsychotic Drugs and Obesity and Diabetes. Diabetes Care. Feb 2004;27(2):596-601
8. Llorente M and Urrutia V. Diabetes, Psychiatric Disorders, and the Metabolic Effects of Antipsychotic Medications. Clinical Diabetes. 2006; 24(1):18-24.

- 
9. Marazziti D, Piccini A, Dell'Osso L y cols. Tendencias actuales en el tratamiento con antipsicóticos. *Intramed*. Abr 2017; 23(21): 2204-2216
  
  10. Jurgèn Möller H. Los efectos antipsicóticos y antidepresivos de los antipsicóticos de segunda generación ¿Dos mecanismos farmacológicos diferentes?. *RET, Revista de Toxicomanías*. 2005; 44:3-14.
  
  11. Alp Ü and Wolfgang G. Side effects of atypical antipsychotics: a brief overview. *World Psychiatry*. Jan 2008;7(1):58-62
  
  12. Citromea L and Vreeland B. Obesity and Mental Illness. *Mod Trends Pharmacopsychiatry*. Basel, Karger. 2009; 26:25–46.
  
  13. Cortes Morales B. Síndrome metabólico y antipsicóticos de segunda generación. *Rev. Asoc. Esp. Neuropsiq*. Enero 2011; 31(110):303-320.
  
  14. Shi L, Ascher-Svanum H, Chiang Y, Zhao Y, Fonseca V and Winstead D. Predictors of metabolic monitoring among schizophrenia patients with a new episode of second-generation antipsychotic use in the Veterans Health Administration. *BMC Psychiatry*. Dec 2009; 9(80):1-8.
  
  15. Morrato E, Newcomer J, Allen R and Valuck R. Prevalence of Baseline Serum Glucose and Lipid Testing in users of second-generation antipsychotic drugs: a retrospective, population-based study of medicaid claims data. *J. Clin Psychiatry*. Feb 2008; 69(2):316-322.
  
  16. Nguyen D, Brakoulias V and Boyce P. An Evaluation of Monitoring Practices in Patients on Second Generation Antipsychotics. *Australas Psychiatry*. Aug 2009; 17(4):295-9

- 
17. Houseknecht K, Robertson A, Zavadski W et al. Acute Effects of Atypical Antipsychotics on Whole-Body Insulin Resistance in Rats: Implications for Adverse Metabolic Effects. *Neuropsychopharmacology*. 2007; 32: 289–297.
  18. Barnett M, VonMuenster S, Wehring H, Popish S, McDonald K, et al. Assessment of monitoring for glucose and lipid dysregulation in adult Medi-Cal patients newly started on antipsychotics. *Annals of Clinical Psychiatry*. Feb 2010; 22(1): 9-18.
  19. Martins P, Haas M and Obici S. Central Nervous System Delivery of the Antipsychotic Olanzapine Induces Hepatic Insulin Resistance. *Diabetes*. Oct 2010; 59:2418-2425
  20. Oviedo G, Gómez C, Bohórquez A, García J y cols. Evaluación y seguimiento metabólico del paciente con diagnóstico de esquizofrenia. *Rev Colombiana de Psiquiatría*. 2015; 44(4) 220-229
  21. Morrato E, Newcomer J, Kamat S, Baser O, Harnett J, and Mcuffel B. Metabolic Screening After the American Diabetes Association's Consensus Statement on Antipsychotic Drugs and Diabetes. *Diabetes Care*. June 2009; 32(6):1037–1042.
  22. Stahl S, Mignon L, Meyer J. Which comes first: atypical antipsychotic treatment or cardiometabolic risk? *Acta Psychiatr Scand*. Mar 2009; 119(3):171-9.
  23. Meyer J, Stahl S. The metabolic syndrome and schizophrenia. *Acta Psychiatr Scand*. Jan 2009;119(1):4-14
  24. Meyer J et al. Impact of Antipsychotic Treatment on Nonfasting Triglycerides in the CATIE Schizophrenia Trial Phase 1. *Schizophr Res*. August 2008; 103(1-3): 104–109
  25. Coccurello R, Caprioli A, Conti R, Ghirardi O, Borsini F, Carminati P, and Moles A. Olanzapine (LY170053, 2-Methyl-4-(4-methyl-1-piperaziny)-10H-thieno[2,3-b][1,5]

---

Benzodiazepine), but Not the Novel Atypical Antipsychotic ST2472 (9-Piperazin-1-ylpyrrolo[2,1 b][1,3]benzothiazepine), Chronic Administration Induces Weight Gain, Hyperphagia, and Metabolic Dysregulation in Mice. *The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*. JPET. June 2008; 326(3):905–911.

26. Seeman M. Secondary Effects of Antipsychotics: Women at Greater Risk Than Men. *Schizophrenia Bulletin*. 2009; 35(5): 937–948.

27. Ader M, Kim S, Catalano K, Ionut V, Hucking K, Richey J, Kabir M and Bergman R. Metabolic dysregulation with atypical antipsychotics occurs in the absence of underlying disease. A placebocontrolled study of olanzapine and risperidone in dogs. *Diabetes*. March 2005; 54: 862–871.

28. Dwyer D, Lu X-H and Bradley R. Cytotoxicity of conventional and atypical antipsychotic drugs in relation to glucose metabolism. *Brain Res*. May 2003; 971(1): 31–39.

29. Obici S and Martins PJF. The role of brain in glucose metabolism. In *Principles of Diabetes Mellitus*. Poretzky L, Ed. Springer U.S., New York, 2010, p. 89–104

30. Konner A, Janoschek R, Plum L, Jordan S, Rother E, Ma X, Xu C, Enriori P, Hampel B, Barsh G, Kahn C, Cowley M, Ashcroft F and Bruning JC. Insulin action in AgRP-expressing neurons is required for suppression of hepatic glucose production. *Cell Metab*. June 2007; 5:438–449

31. Newcomer J. Metabolic Syndrome and Mental Illness. *Am J Manag Care*. Nov 2007;13(7):S170-S177

32. Morrato E, Druss B, Hartung D, Valuck R, Allen R, Campagna E and Newcomer J. Metabolic Testing Rates in 3 State Medicaid Programs After FDA Warnings and

---

ADA/APA Recommendations for Second-Generation Antipsychotic Drugs. Arch Gen Psychiatry. 2010;67(1):17-2.

33. Mitchell A, Delaffon V, Vancampfort D, Correll CU and De Hert M. Guideline concordant monitoring of metabolic risk in people treated with antipsychotic medication: systematic review and meta-analysis of screening practices. Psychol Med. Jan 2012; 42(1):125-47.