



# Efectos secundarios metabólicos de los antipsicóticos de segunda generación

## Metabolic side effects of second-generation antipsychotics.

Lupitha Elizabeth Flores-Rojas,<sup>1</sup> Leticia Arely González-Zúñiga Hernández<sup>2</sup>

### Resumen

Los antipsicóticos se prescriben ampliamente para el tratamiento de un gran número de problemas neuropsiquiátricos. Los antipsicóticos se dividen en dos clases de acuerdo con su estructura química, los típicos o de primera generación y los atípicos o de segunda generación. Estos últimos tienen mayores beneficios que los primeros porque producen menos efectos secundarios extrapiramidales; sin embargo, diversos estudios efectuados en humanos y en animales han relacionado su administración 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 vigilancia de los pacientes con algún tratamiento con este tipo de fármacos. El objetivo de este artículo es revisar algunos efectos secundarios metabólicos producidos por los antipsicóticos de segunda generación, así como su posible mecanismo de acción y el seguimiento o control metabólico que los pacientes en tratamiento con estos fármacos deben llevar. La búsqueda de los artículos se realizaron en las bases de datos PubMed, EBSCOHOST, DynaMed e IntraMed.

**PALABRAS CLAVE:** Antipsicótico atípico; síndrome metabólico; obesidad; resistencia a la insulina; diabetes; hiperlipidemias.

### Abstract

Antipsychotics are widely prescribed to treat a large number of neuropsychiatric problems. Antipsychotics are divided in two classes according to their chemical structure, typical or first generation and the atypical or second generation. The second-generation antipsychotics have greater benefits because they produce less extrapyramidal side effects; however, several studies in both humans and animals have related their administration to metabolic side effects, such as obesity, weight gain, diabetes, dyslipidemia, metabolic syndrome and insulin resistance. Because of the effects, clinical guidelines for the control and monitoring of patients with a treatment with these drugs have been established. The aim of this paper is to review some metabolic side effects produced by the second-generation antipsychotics and its possible mechanism of action, as well as the metabolic control or monitoring that patients treated with these drugs should have. The research of the articles was made in the databases: PubMed, EBSCOHOST, DynaMed and IntraMed.

**KEYWORDS:** Atypical antipsychotic; Metabolic syndrome; Obesity; Insulin resistance; Diabetes; Hyperlipidemia.

<sup>1</sup> Maestra en Nutrición Clínica. Docente de tiempo completo, Facultad de Nutrición.

<sup>2</sup> Pasante de la Licenciatura en Nutrición. Universidad Popular Autónoma del Estado de Puebla.

**Recibido:** 24 de octubre 2018

**Aceptado:** 8 de febrero 2019

### Correspondencia

Lupitha Elizabeth Flores Rojas  
lupithaelizabeth.flores@upaep.mx

**Este artículo debe citarse como**  
Flores-Rojas LE, González-Zúñiga Hernández LA. Efectos secundarios metabólicos de los antipsicóticos de segunda generación. Med Int Méx. 2019 septiembre-octubre;35(5):721-731.  
<https://doi.org/10.24245/mim.v35i5.2658>

## ANTECEDENTES

Los fármacos antipsicóticos son conocidos como neurolépticos, antiesquizofrénicos o tranquilizantes mayores.<sup>1</sup> Se prescriben por lo regular en el tratamiento de la esquizofrenia, en estado de agitación,<sup>2</sup> en enfermedad bipolar, en trastorno obsesivo compulsivo, en síndrome de Tourette, entre otros.<sup>3</sup>

De acuerdo con su estructura química se clasifican en antipsicóticos típicos o de primera generación y antipsicóticos atípicos o de segunda generación. El punto clave de los antipsicóticos típicos se centra en la acción bloqueante de los receptores dopaminérgicos D<sub>2</sub>,<sup>4</sup> este bloqueo de receptores en el músculo estriado produce disfunción extrapiramidal,<sup>2</sup> mientras que los antipsicóticos atípicos tienen baja afinidad por los receptores D2 y alta afinidad por los receptores de serotonina 5-HT2A, lo que provoca menor tendencia a reacciones extrapiramidales.<sup>4</sup>

La prescripción de antipsicóticos de segunda generación ha aumentado de manera significativa durante los últimos 15 años, por ejemplo, en Estados Unidos su administración para el tratamiento en pacientes esquizofrénicos es de alrededor de 90% del total de ventas del mercado.<sup>5</sup>

### Antipsicóticos típicos o de primera generación

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

Los antipsicóticos de primera generación tienen gran afinidad por los receptores antagonistas de la dopamina D<sub>2</sub>, son más efectivos contrarrestando los problemas psicóticos; sin embargo, muestran valores elevados de trastornos neurológicos.<sup>5</sup> Principalmente su eficacia ocurre cuando se ocupan al menos 60% de estos receptores. Sin embargo, cuando superan 80% hay mayor riesgo de síntomas extrapiramidales.<sup>8</sup>

### Antipsicóticos atípicos o de segunda generación

El desarrollo de los antipsicóticos de segunda generación atípicos proviene de la necesidad de causar menos efectos secundarios.<sup>8</sup> Los antipsicóticos de segunda generación tienen mayor eficacia debido a que antagonizan no sólo a los receptores de dopamina D2, sino también a los receptores de serotonina 2A (5-HT2A).<sup>9,10</sup>

Los antipsicóticos de segunda generación tienen baja probabilidad de provocar efectos secundarios extrapiramidales, pero se ha encontrado que pueden causar un conjunto de efectos adversos.<sup>9,11,12</sup> Existe evidencia de los efectos secundarios que pueden producir, sobre todo metabólicos. Aumentan el peso de manera significativa, la resistencia a la insulina, pueden causar hiperglucemia, diabetes mellitus tipo 2 y dislipidemias, relacionado con un perfil lipídico aterogénico (aumento del colesterol LDL y de las concentraciones de triglicéridos y disminución del colesterol HDL).<sup>13-16</sup>

### Efectos secundarios

En un estudio con pacientes que iniciaron terapia con antipsicóticos de segunda generación, se encontraron concentraciones elevadas de glucosa y de lípidos después de haber iniciado el tratamiento. Estos hallazgos asociaron los cambios metabólicos con la administración de antipsicóticos de segunda generación. Los antipsicóticos relacionados con este hallazgo fueron:



clorpromacina, clozapina, olanzapina, perfenazina, quetiapina, tioridazina y tiotixeno.<sup>7,15,16</sup>

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

#### *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 antipsicóticos de segunda generación puede contribuir a la aparición de este problema.<sup>15</sup> En un metanálisis se detectaron cambios de peso después de 10 semanas de tratamiento con una dosis estándar de antipsicóticos. La clozapina y olanzapina tuvieron las mayores ganancias de peso con 4.45 y 4.15 kg, respectivamente. La risperidona se asoció con aumento modesto de 2.10 kg y la ziprasidona tuvo un peso neutro con ganancia media de 0.04 kg.<sup>14,15</sup>

El ensayo CATIE,<sup>10</sup> ensayo clínico del Instituto Nacional de Salud Mental de Estados Uni-

dos, evaluó la eficacia de los antipsicóticos de segunda generación, además, analizó los cambios de peso con diferentes antipsicóticos, observó que hubo aumento de peso superior a 7% desde el inicio hasta el último día de observación; con olanzapina se produjo entre 30% de los pacientes, con quetiapina 16%, con risperidona 14%, con perfenazina 12% y con ziprasidona 7%.<sup>12,17</sup>

En el análisis retrospectivo de Schooler y su grupo,<sup>18</sup> efectuado en 2015, con duración de seis años con pacientes con esquizofrenia, la mayor ganancia de peso ajustada ocurrió entre la semana 15 (con risperidona) y 24 (con clozapina) del tratamiento con antipsicóticos. La olanzapina y la clozapina obtuvieron los máximos porcentajes de ganancia de peso ajustados.<sup>19</sup>

Por lo general, no todos los antipsicóticos de segunda generación bloquean los mismos receptores, ni tampoco en igual medida, por lo que los fármacos que producen mayor aumento de peso son los que producen mayor antagonismo en los receptores (**Cuadro 2**).<sup>13</sup> Además, en estudios a corto plazo se ha establecido un orden de clasificación del potencial de ganancia de peso entre los antipsicóticos atípicos: la clozapina, en primer lugar, seguida de olanzapina, quetiapina, risperidona, amisulprida, aripiprazol y ziprasidona.<sup>20</sup>

**Cuadro 1.** Antipsicóticos de segunda generación y efectos secundarios metabólicos<sup>7</sup>

Antipsicóticos de segunda generación	Aumento de peso	Riesgo de diabetes	Deterioro del perfil de lípidos
Clozapina	***	*	*
Olanzapina	***	*	*
Risperidona	**	Resultado divergente	Resultado divergente
Quetiapina	**	Resultado divergente	Resultado divergente
Ziprasidona	*/-	-	-
Aripiprazol	*/-	-	-

\* = efecto elevado; - = efecto nulo.

Tomado de la referencia 7.

**Cuadro 2.** Antipsicóticos atípicos o de segunda generación con riesgo de incremento de peso<sup>13</sup>

Clozapina\*\*\*  
Olanzapina\*\*\*  
Risperidona\*\*  
Quetiapina\*\*  
Ziprasidona\*/-  
Aripiprazol\*/-

\*/-: riesgo leve; \*\*: riesgo moderado; \*\*\*: riesgo mayor.

Hoy día se sabe que la olanzapina en específico muestra alta afinidad a la serotonina (en particular 5-HT2A y 5-HT2C), a la histamina H1, a los receptores muscarínicos (M1-M4), a la dopamina (D2 y D1) y a los receptores α-1 adrenérgicos. Por tanto, el antagonismo o interacción con uno solo de estos receptores puede producir incremento de peso.<sup>21</sup> Otra evidencia sugiere que la administración crónica de algunos antipsicóticos de segunda generación incrementa las concentraciones de leptina como producto de la obesidad, produciendo aumento de peso.<sup>13</sup>

El género puede ser un factor porque un estudio realizado por Esock y colaboradores<sup>22</sup> en 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 con bajo índice de masa corporal, al aumentar la dosis de fluoxetina habían ganado peso. Esto sugiere que las mujeres corren un riesgo especial al recibir clozapina y olanzapina, tal vez especialmente cuando se combinan con otros psicotrópicos.<sup>23,24</sup>

El exceso de peso aumenta el riesgo de hipertensión, de enfermedad cardíaca coronaria, de accidente cerebrovascular isquémico, de intolerancia a la glucosa, de diabetes mellitus, de dislipidemia, de problemas respiratorios, de artrosis, de problemas hepáticos y de ciertos tipos de cáncer.<sup>20</sup>

Muchas clases de los receptores específicos de estos fármacos son responsables de su pro-

pensión a incrementar el peso.<sup>21</sup> Se cree que el hambre y la saciedad pueden ser alteradas en personas que toman antipsicóticos de segunda generación, 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 se han implicado en el control de peso corporal.<sup>7</sup> Es decir, existe 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 (**Figura 1**).<sup>13,21</sup>

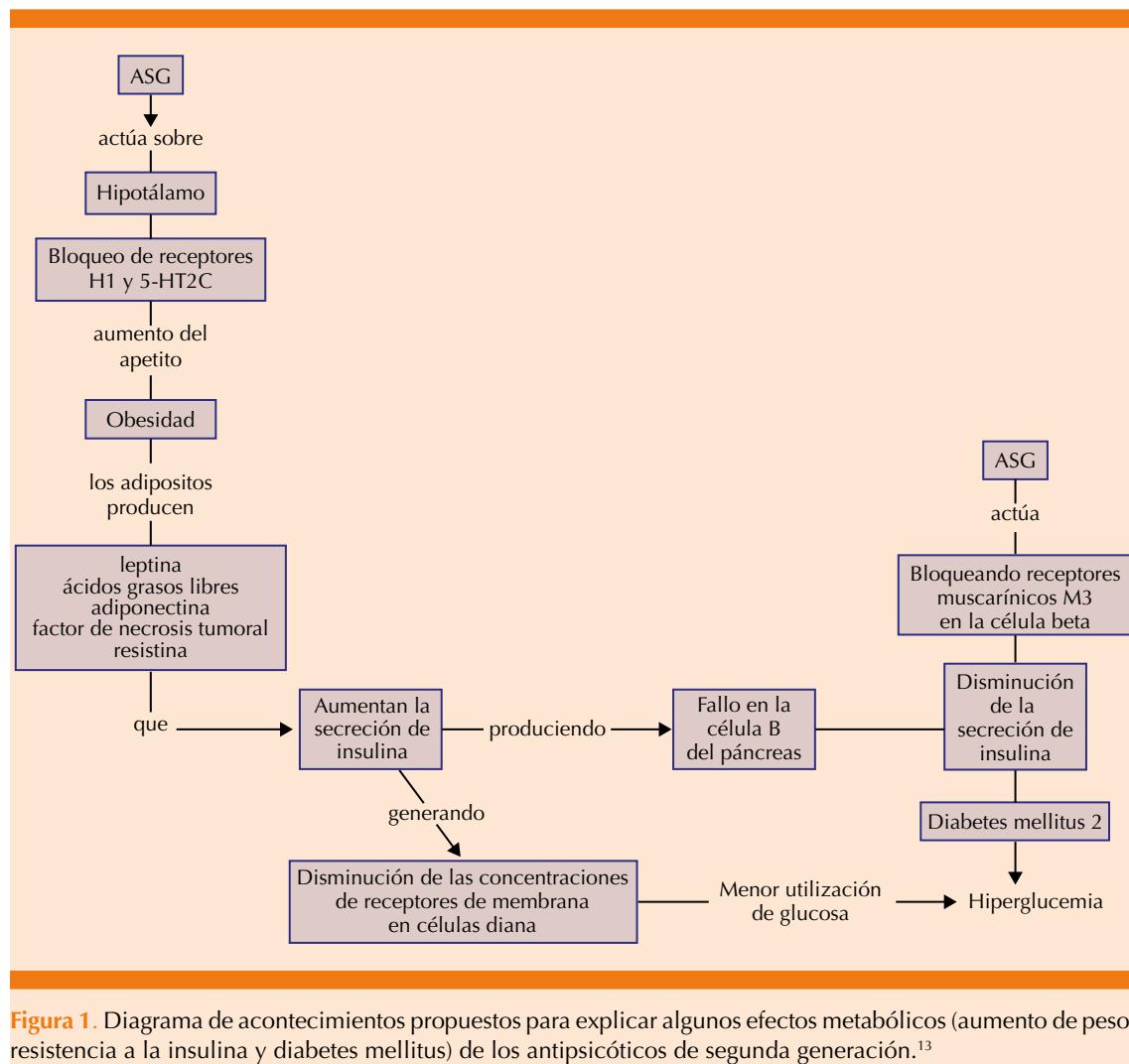
Por lo anterior, el control del peso corporal es esencial en pacientes con enfermedades mentales, sobre todo si reciben como tratamiento algún antipsicótico de segunda generación.

#### Resistencia a la insulina

El aumento de peso, específicamente la obesidad, se relaciona estrechamente con la resistencia a la insulina.<sup>13,25</sup> Ésta parece deberse a la producción de productos biológicos por el adipocito, como leptina, ácidos grasos libres, adiponectina, factor de necrosis tumoral y resistina, éstos modulan la secreción de insulina y la sensibilidad a la misma, de manera que el aumento en la producción de estas sustancias demanda el incremento en la secreción de esta hormona.<sup>13</sup>

Sin embargo, diferentes estudios han demostrado cómo los antipsicóticos de segunda generación producen resistencia a la insulina 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>25,26</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>26</sup> Los receptores M3 postsinápticos



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

nápticos están localizados en las células beta, de esta manera, el bloqueo de estos receptores puede conducir a la disminución directa de la secreción de la insulina (**Figura 1**).<sup>13</sup>

Debido al papel del sistema nervioso autónomo en el control del metabolismo de la glucosa en el hígado, se cree que la interrupción de las vías de regulación simpática y parasimpática deteriora la regulación de la glucosa.<sup>26</sup> La olanzapina y la clozapina son potentes antagonistas muscarínicos no selectivos y, por tanto, podrían

actuar a través de esta vía.<sup>27</sup> Es probable que el sistema nervioso central juegue un papel importante en la aparición de la hiperglucemia y la resistencia a la insulina en los pacientes tratados con ciertos fármacos antipsicóticos atípicos.<sup>26</sup> Debido a que en un estudio con ratas se observó que la exposición aguda de olanzapina en el sistema nervioso central induce la activación de AMPK hipotalámico y resistencia a la insulina hepática, este estudio sugiere un sitio hipotalámico de acción para el descontrol metabólico.<sup>21,25</sup>

El hipotálamo se ha implicado en la homeostasia 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 en la homeostasia de la glucosa se encuentra en el arco arcuato, porque varios receptores para los que la olanzapina tiene afinidad se expresan en esta área hipotalámica.<sup>25</sup> El apoyo a la idea es mediante su administración periférica en ratones, porque se ha visto que es capaz de inducir la fosforilación de AMP hipotálámica activada por la proteína cinasa (AMPK), cuya activación se ha relacionado con incremento en la expresión de neuropéptido NPY/AgRP. Éstos se han implicado en el control de la homeostasia de la glucosa y, más específicamente, en la regulación de la sensibilidad hepática a la insulina.<sup>7,8</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>25</sup>

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

#### *Diabetes*

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

seis meses de tratamiento con antipsicóticos de segunda generación.<sup>8</sup>

Estudios adicionales han encontrado que la prevalencia de la diabetes y la obesidad es 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 son de 16 a 25%.<sup>8</sup> Los grandes estudios de cohortes retrospectivos han reportado aumento del riesgo de diabetes en pacientes tratados con clozapina u olanzapina en comparación con pacientes que no recibieron el tratamiento con antipsicóticos de segunda generación.<sup>7,11</sup>

Los pacientes tratados con olanzapina y clozapina tienen concentraciones elevadas de insulina en ayunas y posprandiales, incluso después de ajustar el peso corporal.<sup>7,11</sup> Jano y su grupo,<sup>28</sup> en 2008, encontraron *in vitro* que las concentraciones bajas de olanzapina y clozapina (ambos antagonistas muscarínicos) inhibieron la secreción colinérgica de insulina mediante el bloqueo del receptor muscarínico M3. La risperidona y la ziprasidona no tuvieron tales efectos. Estos hallazgos sugieren un papel añadido a la actividad anticolinérgica potente como un factor que contribuye a la aparición de diabetes.<sup>8</sup>

En el estudio de Crump y su grupo, efectuado en 2007, se encontró mayor riesgo de diagnóstico de diabetes posterior al diagnóstico de esquizofrenia en hombres y en mujeres.<sup>19</sup> En un metanálisis de la asociación de la incidencia de diabetes entre los pacientes tratados con antipsicóticos atípicos se observó que la clozapina y la olanzapina se asociaron con mayor riesgo, mientras que la risperidona y la quetiapina no se relacionaron con ningún riesgo.<sup>29</sup>

En cuanto a la relación de la administración de antipsicóticos en pacientes con esquizofrenia y diabetes mellitus, Lambert y su grupo, en 2015, encontraron que los pacientes que iniciaron



tratamiento con antipsicóticos de segunda generación por primera vez y a los que se les recetó olanzapina, risperidona, quetiapina o clozapina tuvieron mayor riesgo de diabetes contra los que tomaron haloperidol.<sup>19</sup>

Por lo anterior, es necesario asegurar que los pacientes que reciben antipsicóticos de segunda generación sean examinados a tiempo para evitar el riesgo de diabetes, a pesar del grado de adiposidad.

#### *Dislipidemias*

Otra consecuencia relacionada con la administración de antipsicóticos de segunda generación es su efecto en 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 relacionan con la menor ganancia de peso, no parecen vincularse con empeoramiento de los lípidos séricos.<sup>7</sup>

Se han investigado los efectos de la quetiapina, la olanzapina, la risperidona y la clozapina en las concentraciones de leptina y triglicéridos, así como en el peso. A las seis semanas, la olanzapina y la clozapina produjeron marcado aumento en los triglicéridos séricos y en las concentraciones 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 relacionaron con aumento en las concentraciones de colesterol y triglicéridos en la etapa final de un tratamiento de ocho 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 en los lípidos, mientras que la ziprasidona es el único antipsicótico relacionado con mejoría en estos cambios metabólicos.<sup>11,17</sup>

En el ensayo CATIE los pacientes tratados con olanzapina mostraron mayores incrementos de colesterol total y de triglicéridos. La risperidona mostró disminución de los triglicéridos y de colesterol total. La quetiapina mostró triglicéridos y colesterol total normales y la ziprasidona demostró disminución de los triglicéridos y de colesterol total.<sup>8,29</sup>

#### *Hipertrigliceridemias*

La mayor parte de los estudios de los efectos antipsicóticos en el perfil lipídico se han centrado en los valores de triglicéridos en ayunas, debido a su relación entre el síndrome metabólico y la sensibilidad a la insulina.<sup>17</sup> En un análisis que exploró los cambios en los triglicéridos posprandiales en la fase 1 del ensayo CATIE se encontró mayor aumento en las concentraciones de triglicéridos posprandiales en los pacientes asignados a quetiapina y olanzapina, mientras que los pacientes con ziprasidona no mostraron cambios y en los sujetos expuestos a risperidona y perfenazina se observó disminución.<sup>17</sup>

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

Hay evidencia de los efectos perjudiciales de los antipsicóticos de segunda generación en la lipólisis.<sup>30,31</sup> El efecto que causan es a través de la 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>21</sup> Asimismo, Yang y su grupo<sup>32</sup> identificaron la sobreexpresión de un factor de transcripción implicado en la regulación de la homeostasis de los lípidos (proteína de unión reguladora de esteroles [SREBP]-1), éste es un posible mecanismo de la olanzapina sobre la adipogénesis (sobre la ácido graso sintasa y la sobreexpresión de adiponectina) en preadipocitos.<sup>21,33-35</sup>

Por lo anterior es primordial que todo paciente en tratamiento con antipsicóticos de segunda generación se someta a control o seguimiento metabólico.

#### Control metabólico o seguimiento de pacientes

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

Los parámetros que deben registrarse son:

1. Antecedentes personales y familiares de diabetes mellitus, obesidad, dislipidemia, hipertensión o enfermedades cardiovasculares.
2. Peso, altura, índice de masa corporal.
3. Circunferencia de la cintura.
4. Presión arterial.
5. Glucosa plasmática en ayunas.
6. Perfil lipídico (colesterol total, colesterol LDL, colesterol-HDL y triglicéridos).

El aumento del índice de masa corporal en un paciente con peso normal o con sobrepeso debe considerar alguna intervención, en la que puede incluirse asesoramiento nutricional (para el paciente o familiar o la persona a cargo de la alimentación), el inicio de un programa de ejercicio personal, la administración de medicamentos que promueven la pérdida de peso o cambio en la medicación a otro asociado con menor riesgo metabólico o aumento de peso.<sup>7,11</sup> La Asociación Americana de Diabetes sugiere que el aumento de peso mayor o igual a 5% puede requerir cambio a otro antipsicótico.<sup>7</sup>

El patrón de referencia de vigilancia lo han establecido 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 Norteamérica elaboraron un protocolo de seguimiento que resume las acciones a seguir para el control metabólico de los pacientes que reciben antipsicóticos de segunda generación (**Cuadro 3**).<sup>7,8,15</sup>

Las alteraciones en la ingesta y gasto de energía son contribuyentes al aumento del peso en la población psiquiátrica y debido a que estos procesos se ven alterados por el tratamiento con antipsicóticos de segunda generación es importante la intervención nutricia 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>

La Dirección de Alimentos y Fármacos de Estados Unidos exige que todos los fabricantes de antipsicóticos atípicos incluyan en las etiquetas de sus productos una advertencia de los riesgos de hiperglucemia y diabetes, para poder evitar

**Cuadro 3.** Protocolo de seguimiento de pacientes en tratamiento con antipsicóticos de segunda generación<sup>7</sup>

	Primera vez	4 semanas	8 semanas	12 semanas	Trimestral	Anual	Cada 5 años
Antecedentes heredo-familiares y personales no patológicos	✓					✓	
Peso/IMC	✓	✓	✓	✓	✓		
Circunferencia de cintura	✓					✓	
Presión arterial	✓			✓		✓	
Glucosa en ayunas	✓			✓		✓	
Perfil de lípidos en ayunas	✓			✓			✓

Tomado de la referencia 7.

o disminuir los efectos de los antipsicóticos de segunda generación.<sup>36</sup>

Estas intervenciones son necesarias para asegurar la calidad de la atención de un paciente de salud mental, así como para evitar y disminuir los efectos metabólicos adversos que causan los antipsicóticos atípicos o de segunda generación.<sup>7,29</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; mismos que, a largo plazo y sin tratamiento o seguimiento oportuno, son factores de riesgo de algún tipo de enfermedad cardiovascular. Todos los riesgos metabólicos relacionados con los antipsicóticos de segunda generación deben tomarse en cuenta por los psiquiatras y los especialistas en enfermedades mentales para poder elegir algún tratamiento. De igual forma, deben revisar los antecedentes patológicos familiares y personales, así como los datos antropométricos y bioquímicos.

El tipo de intervención para pacientes con tratamiento con antipsicóticos de segunda ge-

neración debe ser interdisciplinario, que incluya la consulta con un nutriólogo, médico internista e incluso endocrinólogo, para asegurar que no exista algún factor de riesgo y, en caso de haberlo o de que ocurra algún efecto secundario, determinar el tratamiento y la orientación oportuna.

A pesar de los riesgos de salud implicados con los antipsicóticos de segunda generación, es importante tomar en cuenta que los pacientes con trastornos mentales pueden hacer malas elecciones alimenticias y, por tanto, llevar a cabo dietas deficientes además de tener una vida sedentaria. Estos factores son un área de investigación para los nutriólogos, pues podrían hacerse diversos estudios, por ejemplo, alguno que demuestre que llevar una intervención nutricia adecuada puede reducir los efectos de los antipsicóticos de segunda generación. De igual manera, el conocimiento de los mecanismos de acción de los antipsicóticos de segunda generación en los efectos secundarios metabólicos que ocasionan aún no son del todo conocidos y evidenciados, por tanto, también es un área de futura investigación.

Por último, la mayor parte de los estudios de 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 antipsicóticos de segunda generación en población mexicana.

## REFERENCIAS

1. Rang H, Dale M, Ritta J, Mcare P. Farmacología. 5<sup>a</sup> ed. España: Elsevier; 2004.
2. Aristil Chér P. M. Manual de Farmacología Básica y Clínica. 5<sup>a</sup> 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. 5<sup>a</sup> ed. España: Elsevier; 2008:629-644.
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 Illes 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 Médicas 2017;42(1):41-48. DOI: <http://dx.doi.org/10.11565/armesd.v42i1.452>.
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. <https://doi.org/10.2337/diacare.27.2.596>.
8. Llorente M and Urrutia V. Diabetes, Psychiatric disorders, and the metabolic effects of antipsychotic medications. Clinical Diabetes 2006;24(1):18-24. <https://doi.org/10.2337/diclin.24.1.18>.
9. Marazziti D, Piccini A, Dell'Osso L y col. Tendencias actuales en el tratamiento con antipsicóticos. Intramed. Abr 2017;23(21):2204-2216.
10. Jürgen Möller H. Los efectos antipsicóticos y antidepresivos de los antipsicóticos de segunda generación. ¿Los mecanismos farmacológicos diferentes? RET Revista de Toxicomanías 2005;44:3-14.
11. Alp Ü, Wolfgang G. Side effects of atypical antipsychotics: a brief overview. World Psychiatry Jan 2008;7(1):58-62.
12. Citromea L, Vreeland B. Obesity and mental illness. Mod Trends Pharmacopsychiatry 2009;26:25-46.
13. Cortes Morales B. Síndrome metabólico y antipsicóticos de segunda generación. Rev Asoc Esp Neuropsiq 2011;31(110):303-320. <http://dx.doi.org/10.4321/S0211-57352011000200009>.
14. Shi L, Ascher-Svanum H, Chiang Y, Zhao Y, Fonseca V, 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. 2009 Dec 18;9:80. doi: 10.1186/1471-244X-9-80.
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, Boyce P. An evaluation of monitoring practices in patients on second generation antipsychotics. Australas Psychiatry. Aug 2009;17(4):295-9. doi: 10.1080/10398560902842519.
17. 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. doi: 10.1016/j.schres.2008.04.023.
18. Schooler NR, Marder SR, Chengappa KN, Petrides G, Ames D, Wirshing WC, et al. Clozapine and risperidone in moderately refractory schizophrenia: a 6 month randomized double-blind comparison. J Clin Psych 2016;77(5):628-34.
19. Oviedo G, Gómez C, Bohórquez A, García J y col. Evaluación y seguimiento metabólico del paciente con diagnóstico de esquizofrenia. Rev Colombiana de Psiquiatría 2015;44(4):220-229. DOI: 10.1016/j.rcp.2015.05.008
20. 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. Ann Clin Psychiatr Feb 2010;22(1):9-18.
21. Coccarello R, Caprioli A, Conti R, Ghirardi O, Borsini F, Carminati P, Moles A. Olanzapine (LY170053, 2-methyl-4-(4-methyl-1-piperazinyl)-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. J Pharmacol Exp Ther June 2008;326(3):905-911. doi: 10.1124/jpet.108.137240.
22. Essock SM, Covell NH, Jackson CT. Antipsychotic drugs and schizophrenia. N Engl J Med 2006;19;354(3):298-300.
23. Seeman M. Secondary effects of antipsychotics: women at greater risk than men. Schizophrenia Bulletin 2009;35(5):937-948. doi: 10.1093/schbul/sbn023.
24. 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. DOI: 10.1016/s0006-8993(03)02351-5.
25. Martins P, Haas M, Obici S. Central nervous system delivery of the antipsychotic olanzapine induces hepatic insulin resistance. Diabetes Oct 2010; 59:2418-2425. doi: 10.2337/db10-0449.
26. Houseknecht K, Robertson A, Zavadotski 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. DOI: 10.1038/sj.npp.1301209.



27. Meyer J, Stahl S. The metabolic syndrome and schizophrenia. *Acta Psychiatr Scand* Jan 2009;119(1):4-14. doi: 10.1111/j.1600-0447.2008.01317.x.
28. Jano E, Johnson M, Chen H, et al. Determinants of atypical antipsychotic user in community-dwelling, 1996-2004. *Curr Med Res Opin* 2008;24(3):709-16.
29. Newcomer J. Metabolic syndrome and mental illness. *Am J Manag Care* Nov 2007;13(7):S170-S177.
30. Morrato E, Newcomer J, Kamat S, Baser O, Harnett J, 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. doi: 10.2337/dc08-1720.
31. Stahl S, Mignon L, Meyer J. Which comes first: atypical antipsychotic treatment or cardiometabolic risk? *Acta Psychiatr Scand*. Mar 2009;119(3):171-9. doi: 10.1111/j.1600-0447.2008.01334.x.
32. Yang LH, Chen TM, Yu ST, Chen YH. Olanzapine induces SREBP 1 related adipogenesis in 3T3-L1 cells. *Pharmacol Res* 2007;56(3):202-8.
33. Ader M, Kim S, Catalano K, Ionut V, Hucking K, Richey J, Kabir M, Bergman R. Metabolic dysregulation with atypical antipsychotics occurs in the absence of underlying disease. A placebo controlled study of olanzapine and risperidone in dogs. *Diabetes*. March 2005;54:862-871. DOI: 10.2337/diabetes.54.3.862.
34. Obici S, Martins PJF. The role of brain in glucose metabolism. In: *Principles of Diabetes Mellitus*. Poretsky L, editor. Nueva York: Springer; 2010:89-104.
35. 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, Bruning JC. Insulin action in AgRP-expressing neurons is required for suppression of hepatic glucose production. *Cell Metab* June 2007;5:438-449. DOI: 10.1016/j.cmet.2007.05.004.
36. Morrato E, Druss B, Hartung D, Valuck R, Allen R, Campagna E, 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):17-24. doi: 10.1001/archgenpsychiatry.2009.179.

### AVISO PARA LOS AUTORES

Medicina Interna de México tiene una nueva plataforma de gestión para envío de artículos. En: [www.revisionporpares.com/index.php/MIM/login](http://www.revisionporpares.com/index.php/MIM/login) podrá inscribirse en nuestra base de datos administrada por el sistema *Open Journal Systems* (OJS) que ofrece las siguientes ventajas para los autores:

- Subir sus artículos directamente al sistema.
- Conocer, en cualquier momento, el estado de los artículos enviados, es decir, si ya fueron asignados a un revisor, aceptados con o sin cambios, o rechazados.
- Participar en el proceso editorial corrigiendo y modificando sus artículos hasta su aceptación final.