

A

Antipsicóticos atípicos y su papel en el desarrollo de enfermedades metabólicas

Atypical antipsychotics and their role in the development of metabolic disease

Leynis Ocando, MD^{1,2*}, <https://orcid.org/0000-0001-6473-3746>, Alexander Roa, MD³, <https://orcid.org/0000-0002-8601-6286>, Marian León, Ps⁴, <https://orcid.org/0000-0002-7763-0639>, Robys González, MD⁵, <https://orcid.org/0000-0002-2938-762X>

¹Médica Cirujana. Facultad de Medicina. Universidad del Zulia-Venezuela.

²Centro de Salud Familiar Cesfam Tucapel. Departamento de Salud de la Municipalidad de Tucapel. Región Bio Bio. Chile.

³Médico Cirujano. Ministerio de Salud. Hospital de Huepil, Tucapel. Región Bio Bio. Chile.

⁴Especialista en Psicología Hospitalaria y de la Salud. Posgrado de Psicología Clínica. Universidad del Zulia-Venezuela.

⁵Universidad del Zulia. Facultad de Medicina. Centro de Investigaciones Endocrino – Metabólicas “Dr. Félix Gómez”

Autor de correspondencia: Leynis Ocando Parra, MD; Centro de Salud Familiar (CESFAM). Departamento de Salud de la Municipalidad de Tucapel. Región Bio Bio. Chile. Teléfono: +56967199461 Correo electrónico: leynisocando@gmail.com

98

Resumen

Los trastornos metabólicos asociados a los pacientes con esquizofrenia pasan desapercibidos en la mayor proporción de los casos, debido a que se desconocen muchos factores que a esta condición respecta. Esto puede contribuir al aumento de la morbilidad de los mismos. Los pacientes con esquizofrenia pueden tener mayor riesgo de desarrollar trastornos en el metabolismo de la glucosa y la insulina, anomalías lipídicas y aumento de peso. El uso de los antipsicóticos atípicos en el tratamiento de dicha patología ofrece muchos beneficios y puede reducir algunos de los factores que se encuentran relacionados con el aumento de la morbilidad, sin embargo, estos fármacos han sido asociados a diversos grados de trastornos metabólicos comórbidos, tales como síndrome metabólico y consecuencias más graves, como enfermedad cardiovascular. Las recientes pautas de consenso recomiendan considerar los riesgos metabólicos cuando se inicia el tratamiento con antipsicóticos atípicos. Por lo tanto, es esencial el tamizado inicial y el control rutinario del peso del paciente, el perfil lipídico en ayunas y la glucemia en ayunas. Además, el tratamiento adecuado para pacientes con esquizofrenia y trastornos metabólicos comórbidos se logra de manera óptima cuando todas las partes involucradas con la atención del paciente (salud mental y comunidad médica, cuidador/familia y paciente) se comunican y trabajan juntas. Con la debida conciencia y cooperación por parte de la comunidad médica, los cuidadores y los pacientes, las consecuencias perjudiciales que pueden resultar de los trastornos metabólicos abordados en este artículo pueden mejorar al menos de manera parcial.

Palabras clave: antipsicóticos, esquizofrenia, síndrome metabólico, enfermedad cardiovascular.

Abstract

Metabolic disorders associated with patients with schizophrenia go unnoticed in the largest proportion of cases due to many factors that are unknown to this condition. This may contribute to increase in morbidity and mortality. Patients with schizophrenia may have an increased risk of developing disorders in glucose and insulin metabolism, lipid abnormalities, and weight gain. Atypical antipsychotics in the treatment of this pathology provide various benefits and can reduce risk factors for morbidity and mortality. Conversely, the use of said drugs has been associated with metabolic comorbidities including metabolic syndrome, which might lead to serious complications, including cardiovascular disease. Recent consensus guidelines recommend considering metabolic risks at the moment of initiating atypical antipsychotics treatment. Therefore, initial screening and routine control of the weight of the patient, fasting lipid profile and fasting blood glucose are essential. Furthermore, ideal treatment for schizophrenic patients that also have a metabolic comorbidity requires a multi-disciplinary team (formed by a mental health caregiver, the patient and their family) that is able to work together and develop excellent communication skills. With due conscience and cooperation on the part of the medical community, caregivers and patients, the harmful consequences that can result from the metabolic disorders addressed in this article can be improved at least partially.

Key words: antipsychotic, schizophrenia, metabolic syndrome, cardiovascular disease.

La esquizofrenia es un síndrome clínico de psicopatología variable y que involucra disrupción cognitiva, emocional, perceptiva y en diversos aspectos del comportamiento. El síntoma que caracteriza a esta enfermedad es la psicosis, que se encuentra definida como el deterioro de la percepción de la realidad en la cual el paciente puede tener alucinaciones y delirios¹. Se ha considerado como uno de los trastornos psiquiátricos más severos, encontrándose entre las enfermedades más incapacitantes para el ser humano. La Organización Mundial para la Salud (OMS) la ha descrito como una de las diez enfermedades que contribuyen a la mayor carga económica mundial².

La prevalencia de esquizofrenia oscila entre el 0,3-0,7%³, y en el año 2011 fueron 24 millones los afectados a nivel mundial⁴. Esta patología es más frecuente en los hombres, encontrándose 1,4 veces más que en las mujeres, tiene una incidencia máxima entre los 20 a 28 años de edad y en las mujeres de 26 a 32 años⁵. Asimismo se ha reportado que la esperanza de vida de los pacientes con esquizofrenia se reduce en 12 a 15 años, esto se debe al deterioro en la calidad de vida del mismo y a la alta tasa de suicidio³. Aún no se conoce alguna medida de prevención porque no existen indicadores confiables, solo se puede predecir su desarrollo con algunos síntomas del sujeto que la padece, sin embargo no se manejan de manera habitual⁶.

El desarrollo de fármacos antipsicóticos para el tratamiento de la esquizofrenia ha mejorado la calidad de vida de millones de pacientes, estos se han dividido en atípicos y típicos, debido a que los primeros comercializados tenían una alta gama de efectos adversos⁷. Aunque los antipsicóticos han mejorado las perspectivas de muchos pacientes con esquizofrenia y son ampliamente utilizados, su efectividad sigue siendo limitada. Los síntomas negativos (abstinencia social, apatía, pobreza del habla y anhedonia) y el deterioro cognitivo responden mal al tratamiento, siendo estos los factores más importantes para obtener resultados terapéuticos y permitir que los pacientes regresen a la sociedad⁸.

Inicialmente se observó una gran aceptación para los antipsicóticos atípicos, con una menor incidencia de síntomas piramidales adicionales⁹, sin embargo, esta se vio atenuada por la asociación con trastornos metabólicos. El aumento de peso es el efecto metabólico más reconocido, aunque esto varía significativamente entre los antipsicóticos atípicos: la clozapina y la olanzapina tuvieron el riesgo más alto, la quetiapina y la risperidona, el riesgo moderado, el aripiprazol, la amisulprida y la ziprasidona el menor riesgo, con un impacto negativo en la adherencia al tratamiento y la calidad de vida de los pacientes¹⁰.

La principal distinción entre los antipsicóticos atípicos y los típicos radica en que, los antipsicóticos "típicos" son caracterizados por efectos secundarios indeseables como los síntomas extrapiramidales (SEP), hiperprolactinemia, discinesia tardía y posible síndrome neuroléptico maligno. Estos síntomas son específicos del grupo como un todo y generalmente se encuentran asociados con altas dosis, pero en algunos casos también se han asociado a dosis clínicamente efectivas. La segunda generación o los medicamentos antipsicóticos "atípicos" pueden diferenciarse de los anteriores por sus niveles bajos o insignificantes de estos efectos adversos con respecto a los "típicos", además de su efectividad y, en general, por una mayor seguridad en su uso. Esto último ha sido cuestionado recientemente por la incidencia de los síntomas relacionados con el síndrome metabólico (SM)¹¹.

Mecanismos asociados entre el síndrome metabólico y la esquizofrenia

Los mecanismos establecidos que han asociado a los medicamentos antipsicóticos atípicos con el SM son multifactoriales, y se ha descrito la relación existente entre la dopamina, histamina, neuropéptidos orexigénicos, receptores adrenérgicos y muscarínicos, el deterioro del metabolismo de la glucosa mediado por insulina, así como la interacción entre estos con factores inherentes del paciente¹². En un nivel clínicamente relevante, el aumento de peso ha sido un efecto secundario bien conocido de los medicamentos antipsicóticos atípicos, aunque existen referencias a un aumento de peso excesivo para los agentes antipsicóticos de primera generación, como la clorpromazina¹³.

El estilo de vida sedentario y otros factores de riesgo, como fumar y una dieta deficiente, pueden ser contribuyentes; sin embargo, los agentes antipsicóticos atípicos inducen cambios en el peso que son los principales responsables de los cambios en el metabolismo de la glucosa. También hay alguna evidencia de que los deterioros en el metabolismo de la glucosa pueden ser independientes de la adiposidad, ya que las anomalías del metabolismo de la glucosa y los lípidos pueden ocurrir sin ganancia de peso^{14,15}.

Además, el aumento de peso tiende a ser generalmente observable dentro de los primeros meses de tratamiento, y los aumentos en ese momento pueden no depender de la dosis. Las personas con bajo índice de masa corporal (IMC) al inicio del estudio son particularmente vulnerables a estos efectos. El aumento de peso, especialmente cuando se manifiesta como obesidad intraabdominal, se puede medir a través de índices establecidos y de manera más sencilla mediante la medición de la cintura, jugando un papel importante en el desarrollo del SM, lo cual sigue siendo un problema de salud significativo a largo plazo con implicaciones para la calidad de vida general en pacientes con esquizofrenia¹⁶.

Factores de riesgo asociados al desarrollo de síndrome metabólico en los pacientes con esquizofrenia

Existen numerosos factores de riesgo que influyen en la prevalencia del SM y la esquizofrenia, algunos de los cuales son modificables. Variables tan diversas como los polimorfismos genéticos, la farmacología única de los antipsicóticos atípicos y los factores asociados al estilo de vida (por ejemplo la actividad física, sistema de apoyo para el tratamiento, tabaquismo y abuso de alcohol y drogas) también parecen moderar el SM inducido por antipsicóticos atípicos¹⁷.

Las diferencias raciales y étnicas en la presentación del SM están bien descritas. Es así como un diagnóstico positivo para SM en pacientes de raza blanca y de raza negra puede estar asociado con un mayor riesgo de enfermedad cardiovascular (ECV), mientras que una alteración metabólica en hispanos y filipinos estadounidenses puede estar asociado con un mayor riesgo de diabetes mellitus. Además, se ha reportado una mayor circunferencia de cintura en personas con valores de IMC que se encuentran dentro de los rangos "normales" para afroamericanos, asiáticoamericanos e hispanos, lo que sugiere que estas poblaciones pueden tener un riesgo intrínsecamente mayor para SM, a pesar de no ser obesos. Las razones de estas disparidades son variadas, pero indican posibles diferencias genotípicas en la aplicabilidad de los factores de riesgo que constituyen el SM. La investigación farmacogenética reciente ha identificado factores genéticos relacionados con la variabilidad en la respuesta a fármacos antipsicóticos, incluida la respuesta terapéutica y los eventos adversos¹⁸.

Visiblemente, las propiedades farmacológicas de los medicamentos antipsicóticos atípicos también contribuyen, y un estudio reciente sugirió que las variaciones en los genes que codifican las proteínas receptoras que median el efecto antipsicótico también podrían ser candidatos (como los polimorfismos HTR2C). Reportándose cuatro variantes genéticas de HTR2C en 112 pacientes con esquizofrenia que usaban principalmente clozapina, olanzapina y risperidona, e informaron que 3 de los 4 polimorfismos HTR2C se asociaron con un mayor riesgo de SM¹⁹.

En un metanálisis realizado en 2015 por Vancampfort y colaboradores en el cual se analizaron 429 publicaciones, obteniéndose una muestra final de 52,678 individuos con Enfermedad Mental Severa (EMS) la cual incluyó esquizofrenia, desorden psicótico, desorden bipolar y desorden depresivo mayor, obtuvo como resultados que la prevalencia combinada de SM en personas con enfermedad mental severa fue 32.6%, las personas tratadas con todos los tipos de medicamentos antipsicóticos individuales tuvieron un riesgo para desarrollar SM significativamente mayor ($p < 0,001$) en comparación con los participantes que no habían recibido tratamiento antipsicótico. El riesgo de SM fue significativamente mayor con clozapina y olanzapina

que otros antipsicóticos, y significativamente menor con aripiprazol que otros antipsicóticos²⁰.

Características de la acción antipsicótica: receptores cerebrales

Las investigaciones clínicas con respecto a los antipsicóticos han presentado dificultades a lo largo de los años debido a la imposibilidad de demostrar somáticamente las enfermedades psiquiátricas en animales de estudio, además, incluso en los humanos, al menos algunas manifestaciones psicopatológicas solo se conocen cuando el paciente las refiere, ya que prácticamente no hay métodos paraclínicos disponibles para objetivar estos fenómenos. Esto significa que el efecto antipsicótico se encuentra de manera casi incidental, y el conocimiento del mecanismo de acción es posible a través de un proceso que es más asociativo que un tipo de causa-efecto²¹.

Tanto los antipsicóticos típicos como atípicos poseen una afinidad multireceptor desde el punto de vista farmacológico, estos son capaces de interactuar con aproximadamente 16 a 18 receptores, entre los que se mencionan los receptores de dopamina, serotonina, los colinérgico-muscarínico, histamina y adrenérgico. Estos medicamentos son heterogéneos en estructura, propiedades farmacológicas y terapéuticas. El orden de afinidad a los receptores es el siguiente: risperidona > ziprasidona > olanzapina > clozapina > quetiapina²².

La clozapina tiene una afinidad por los receptores D1 y D4 mayor que por la del receptor D2. A diferencia de los antipsicóticos típicos, los atípicos, excepto el aripiprazol y la amisulpirida, tienen una afinidad mucho más alta como antagonistas para el receptor 5HT2A que para los receptores D2. Los antipsicóticos atípicos son antagonistas para los receptores 5HT2C y agonistas parciales para los receptores 5HT1A. No obstante, debido a su unión a otros receptores, los efectos adversos comprenden efectos antihistamínicos, bloqueadores adrenérgicos $\alpha 1$ y $\alpha 2$ y antimuscarínicos (M1)^{23,24}.

Estrés oxidativo originado por los antipsicóticos

El estrés oxidativo y la producción acompañante de especies de oxígeno reactivo han sido implicadas en los efectos adversos de los antipsicóticos²⁵. El aumento de especies reactivas de oxígeno coincide con un mayor estrés oxidativo que puede causar daño a los tejidos y estimula una respuesta inflamatoria²⁵.

Usando un nuevo enfoque proteómico, Walss Bass y colegas identificaron proteínas que son irreversiblemente oxidadas por el tratamiento con clozapina, siendo enzimas implicadas directamente en el metabolismo energético (por ejemplo, la enzima malato deshidrogenasa mitocondrial). La oxidación de estas proteínas sugiere que esto podría ser un mecanismo para el desarrollo de SM inducido por antipsicóticos de segunda generación²⁶. No obstante, es necesario tomar en cuenta la posible existencia de cam-

bios en el perfil oxidativo de un paciente a otro, pudiendo influir en ello el sexo y la edad, aunque algunos autores no han reportado diferencias significativas, asumiéndose que las variaciones son dependientes de procesos patológicos que modifican el estrés oxidativo²⁷.

Arai y colegas informaron que una subpoblación de pacientes con esquizofrenia mostró altos niveles plasmáticos de pentosidina, resultantes del estrés carbonílico, y bajas concentraciones séricas de vitamina B6, conocidas por su papel en la desintoxicación por compuestos de carbonilo reactivos, incluidos los productos finales de la glicación. Los investigadores también detectaron cambios genéticos y funcionales en la glioxalasa I, que es una de las enzimas necesarias para la desintoxicación celular de compuestos del carbonilo reactivo. Estos hallazgos podrían sugerir que el déficit de la glioxalasa I y el estrés por carbonilo están vinculados al desarrollo de un subtipo específico de esquizofrenia²⁸.

Mecanismos de aumento de peso inducido por la administración de antipsicóticos

La presencia de obesidad en pacientes con esquizofrenia es dos veces mayor que en la población general²⁹, y el SM se ha identificado con una prevalencia aproximada de 40% en pacientes con esquizofrenia crónica^{30,31}. Inicialmente el paciente comienza a observar aumento progresivo de peso que si se mantiene puede llegar a obesidad, asimismo es frecuente observar dislipidemias e intolerancia a la glucosa que puede desencadenar en diabetes³². De igual manera estas condiciones previamente mencionadas son conocidos factores de riesgo cardiovascular, lo que reduce de manera considerable la esperanza de vida de estos pacientes debido al aumento de la morbimortalidad. Ha sido controversial el papel que poseen los antipsicóticos en el aumento de peso, sin embargo, se han reportado diversos factores asociados entre los cuales se encuentran los demográficos (edad, sexo), comorbilidades, medicamentos pasados y actuales, dosis y duración del tratamiento con antipsicóticos, respuesta al tratamiento, el primer episodio de psicosis, predisposición genética, estrés, tabaquismo, dieta y actividad física³³.

Se ha descrito el papel que tiene el cortisol el cual es característico de los periodos agudos que cursan con agitación psicomotora y ansiedad generalizada. En estos periodos el cortisol se encuentra elevado y puede ser la explicación para la resistencia insulínica y la consiguiente hiperglucemia persistente en la esquizofrenia en sus fases iniciales, dicha condición no se evidencia en el paciente con tratamiento crónico y que ya han sido estabilizados por los medicamentos antipsicóticos que no se asocian con niveles de cortisol elevados³⁴.

La distribución del IMC de los pacientes con esquizofrenia es mayor con respecto a la población general. Como ya se ha mencionado previamente, el aumento de peso en estos pacientes se ve influenciado por muchos factores

y no solo por el uso de antipsicóticos, sin embargo, se han reportado algunas teorías con respecto al papel que estos desempeñan en este proceso, se propone que este aumento de peso puede estar influenciado de manera parcial por el hipotálamo y uno de sus componentes más estudiados es el Factor Neurotrófico Derivado del Cerebro (BDNF por sus siglas en inglés). Este está involucrado en diversos procesos neuronales y juega un papel importante en la plasticidad sináptica, el crecimiento y diferenciación neuronal, y posee una actividad endocrina anorexigénica, la interrupción de la señalización del BDNF puede causar aumento del consumo de alimentos y aumento de peso³⁵.

Los estudios previamente realizados han destacado de manera consistente que la clozapina y la olanzapina están asociadas con un aumento mayor de peso, seguido por un efecto intermedio que poseen quetiapina, risperidona y clorpromazina y aquellos que producen cambios mínimos son el haloperidol, ziprasidona y aripiprazol³⁶.

Disfunción del control hipotalámico

Se ha descrito que el aumento de la leptina plasmática en pacientes que reciben tratamiento con antipsicóticos por 10 semanas³⁷, durante un año³⁸ o durante un período más prolongado^{39,40}, y el inicio de terapia antipsicótica muestran una respuesta producida con la medicación antipsicótica y no una respuesta al aumento de depósitos de grasa del paciente, sin darse cuenta de un efecto anorexigénico. La señal de transmisión del mecanismo anorexigénico al hipotálamo se ve interrumpida por la medicación antipsicótica. Aunque los antipsicóticos no tienen efecto sobre las regiones hipotalámicas implicadas en el control de la ingesta de alimentos, se ha descrito que la olanzapina tiene un efecto positivo en la expresión del neuropéptido Y (NPY) en el núcleo arcuato y este cumple una función orexígena y produce en el paciente sensación de hambre persistente e hiperfagia⁴¹. Algunos otros neurotransmisores están involucrados en la ingesta de alimentos y el peso corporal: serotonina (5-HT), norepinefrina, histamina y dopamina⁴².

Receptores 5-Hidroxitriptamina (5-HT)

Diversas investigaciones han reportado que de los receptores 5-HT en el cerebro humano los más relacionados con la ingesta de alimentos son 5-HT1A y 5-HT2C, siendo este último el más estudiado, estos dos tienen funciones opuestas en la ingesta de alimentos. El agonista 5-HT1A aumenta la ingesta de alimentos⁴³ y el agonista 5-HT2C disminuye la ingesta⁴⁴, el antagonismo de este último aumenta la ingesta de alimentos⁴⁵, y disminuye la atenuación que generan los agonistas de 5-HT2C y la sibutramina que es un medicamento anorexigénico⁴⁵.

Se encuentra en estudio de igual manera el papel que poseen los antipsicóticos de la nueva generación. Por ejemplo, la ziprasidona es un antagonista de los receptores 5-HT2C, sin embargo, no se evidencia un aumento de peso en los pacientes similar al que se observa con

la olanzapina, siendo éste mayor en esta última. Se ha relacionado otro receptor que es el antagonista 5-HT₆ con la disminución de la ingesta de alimentos, sin embargo, se ha corroborado que este último no representa un factor protector, debido a que sus mayores exponentes son la clozapina y la olanzapina y son los que presentan en mayor proporción el aumento de peso, el agonista 5-HT_{1B/2C} mCPP produce una menor ingesta de alimentos, posiblemente al reducir el neuropéptido Y (NPY) en el núcleo paraventricular (PVN) del hipotálamo que participa en la ingesta de alimentos y en la regulación del peso corporal ya que es rico en 5-HT_{2C}⁴⁶.

Función de los receptores dopaminérgicos

El antagonismo de los receptores de dopamina D₂ (RD₂), por arte de los fármacos antipsicóticos, puede influir en el comportamiento alimentario, con un aumento en la ingesta de alimentos como resultado del bloqueo de los receptores hipotalámicos D₂⁴⁷. Los antipsicóticos tienen como propiedad unificadora su función sobre los receptores de dopamina incluyéndose los RD₂ como ya se ha mencionado previamente, sin embargo, también se ha estudiado su función sobre D₃ (RD₃) siendo esta última reportada de forma general. Como resultado, existe evidencia que sugiere el papel fundamental que juegan ambos receptores tanto en las acciones terapéuticas de los antipsicóticos como en sus efectos adversos metabólicos⁴⁸⁻⁵⁰. El RD₂ se expresa en la hipófisis en las células lactotropas que producen y liberan prolactina el cual es un potente regulador de la homeostasis de la glucosa sérica⁵¹. De igual manera RD₂ regula el apetito a nivel central mediante la señalización de las vías de recompensa estriatal⁵². RD₂ y la señalización de las vías de dopamina en las regiones hipotalámicas, como el núcleo supraquiasmático, puede mediar los ritmos circadianos responsables del control metabólico, incluida la sensibilidad sistémica a la insulina lo cual lo relaciona con la resistencia insulínica y la obesidad^{53,54}.

Receptores histaminérgicos

El antagonismo de los receptores de histamina H₁ ha sido identificado como una de las causas principales de obesidad en los pacientes con tratamiento con antipsicóticos de segunda generación, sin embargo, los mecanismos moleculares no se encuentran del todo dilucidados⁵⁵. En las diferentes teorías que se han planteado se reporta que los receptores H₁ en el hipotálamo representan un papel fundamental en el desarrollo de la obesidad tanto a corto como a largo plazo, el bloqueo de los receptores H₁ por los antipsicóticos de segunda generación activan la protein kinasa que es activada por AMP (AMPK), siendo este un conocido regulador de la alimentación⁵⁶. Con el tratamiento a corto plazo se puede activar el antagonismo del receptor H₁ y este activa a la AMPK-carnitina y comienza la señalización de la palmitoiltransferasa 1, la cual aumenta de manera rápida la ingesta calórica y por ende el aumento de peso⁵⁷.

A largo plazo con el tratamiento con antipsicóticos de segunda generación, el antagonismo del receptor H₁ puede reducir la termogénesis y posiblemente también pueda ser capaz de inhibir las salidas simpáticas al tronco cerebral ventral y la médula ventrolateral, y de esta manera se disminuye la termogénesis en el tejido adiposo pardo, asimismo se ha reportado que este antagonismo también puede contribuir al aumento de la acumulación de grasas disminuyendo la lipogénesis en el tejido adiposo blanco⁵⁸.

Diabetes inducida por los antipsicóticos

Una de las consecuencias más temidas de la obesidad y del SM es el desarrollo de la diabetes, sin embargo, esta también puede ocurrir sin la presencia de estas dos condiciones, como es el caso de los pacientes tratados con antipsicóticos que conducen a una cetoacidosis que puede llegar a ser letal. La olanzapina y la clozapina son los medicamentos que al igual que en la asociación al aumento de peso tienen la mayor asociación a la alteración de los niveles de glucemia lo que puede suponer un mecanismo farmacológico en común. Silvestic y Prous han reportado una correlación entre la afinidad de estos antipsicóticos y la afinidad para el receptor muscarínico M₃ y la probabilidad de provocar diabetes, se explica esta relación por la capacidad de estos medicamentos de bloquear el receptor pancreático M₃, por lo cual disminuyen los niveles de insulina y aumentan los niveles plasmáticos de glucosa, se estimula la acetilcolina que es incapaz de desinhibir al M₃ en páncreas, activa al sistema nervioso parasimpático liberando insulina e intentando mejorar el perfil metabólico, al aumentar la síntesis de insulina se alcanza la desensibilización de los receptores de insulina y la resistencia a la insulina aumenta. Un número creciente de receptores M₃ pancreáticos pueden inducir el aumento de la secreción de insulina y, por lo tanto, la resistencia a la insulina. La hiperglucemia prolongada induce la desensibilización de los transportadores de glucosa que resulta en la intolerancia a la glucosa, resaltando que la hiperglucemia se ha asociado con un mayor riesgo de toxicidad celular beta pancreática. Otra razón que conduce a la resistencia a la insulina es también la presencia de adiposidad abdominal, ya que como se ha mencionado previamente los antipsicóticos tienen una fuerte acción antihistamínica y los receptores H₁ se correlacionan con el aumento de peso⁵⁹.

Leslie y Rosenheck realizaron un análisis en una población de pacientes con esquizofrenia en el departamento de veteranos de los Estados Unidos, en el cual se reportaron 56.849 pacientes con prescripción mínima de antipsicóticos de 3 meses. Se realizaron 5 grupos de tratamientos: clozapina, risperidona, olanzapina, quetiapina y todos los antipsicóticos convencionales. Ziprasidona y aripiprazol no se incluyeron en el estudio. De los pacientes identificados, 4.132 (7,3%) desarrollaron diabetes y 88 (0,2%) fueron hospitalizados por cetoacidosis. El riesgo de diabetes fue más alto para clozapina con un riesgo relativo (RR) de 1,57 y olanzapina (RR= 1,15); los riesgos de diabetes

para quetiapina (RR= 1,20) y risperidona (RR= 1,01) no fueron significativamente diferentes de los antipsicóticos convencionales⁶⁰.

De igual manera en el año de 2015 Foley y colaboradores utilizaron datos de la Encuesta Nacional Australiana de Psicosis, el cual se realizó en siete sitios en cinco estados australianos. Incluyendo datos de 1.155 personas con psicosis de entre 18 y 64 años, refiriendo que el tratamiento con fármacos antipsicóticos se asoció con la DM solo en aquellos pacientes sin antecedentes familiares de diabetes (Odds ratio ajustado de clozapina [OR]= 7,22, IC95%: 1,62-32,20, p=0,01; quetiapina OR=5,91, IC95%: 1,33-26,30, p=0,02; aripiprazol OR=5,06, IC95%:0,86-29,64, p=0,07; risperidona OR=4,17, 0,90-19,24, p= 0,07; y olanzapina 2,23, 0,45-11,06, p=0,32). El tratamiento con fármacos antipsicóticos no se asoció con un riesgo adicional de DM en aquellos con antecedentes familiares⁶¹. Por lo tanto, se requieren mayor cantidad de estudios que permitan establecer hipótesis sobre el efecto de estos fármacos en el desarrollo de enfermedades cardiometabólicas.

Conclusiones

La esquizofrenia es una enfermedad que representa un deterioro cognitivo, social y que a su vez disminuye la calidad de vida del paciente que la padece. Estas variables se mejoran de manera sustancial con el uso del tratamiento con antipsicóticos, sin embargo, estos a su vez poseen efectos adversos que han sido mencionados a lo largo de esta revisión bibliográfica. Dentro de las teorías con respecto a la influencia de los mismos sobre la disfunción metabólica, se mencionan el papel que poseen la dopamina, histamina, receptores muscarínicos, la estimulación de neuropéptidos y otros relacionados con menor frecuencia, todos estos pueden ser puntos clave para posibles tratamientos para la obesidad inducida por antipsicóticos. El personal de salud debe conocer el riesgo que posee el paciente al cual se le instaure el tratamiento con antipsicóticos y el desarrollo de disfunción metabólica y de esta manera poder llevar un control del mismo.

Referencias

1. McGrath J, Saha S, Chant D, Welham J. Schizophrenia: a concise overview of incidence, prevalence, and mortality. *Epidemiol Rev*. 2008;30:67-76.
2. Bonadiman CSC, Passos VM de A, Mooney M, Naghavi M, Melo APS, Bonadiman CSC, et al. The Burden of disease attributable to mental and substance use disorders in Brazil: Global Burden of Disease Study, 1990 and 2015. *Rev Bras Epidemiol*. mayo de 2017;20:191-204.
3. van Os J, Kapur S. Schizophrenia. *Lancet Lond Engl*. 22 de agosto de 2009;374(9690):635-45.

4. Boydell J, Os JV, Lambri M, Castle D, Allardyce J, McCreadie RG, et al. Incidence of schizophrenia in south-east London between 1965 and 1997. *Br J Psychiatry*. enero de 2003;182(1):45-9.
5. Foster KA, Swartz L, de Jager W. The Clinical Presentation of Childhood-Onset Schizophrenia: A Literature Review. *South Afr J Psychol*. 1 de junio de 2006;36(2):299-318.
6. McGurk SR, Mueser KT, Feldman Karin, Wolfe Rosemarie, Pascaris Alysia. Cognitive Training for Supported Employment: 2-3 Year Outcomes of a Randomized Controlled Trial. *Am J Psychiatry*. 1 de marzo de 2007;164(3):437-41.
7. Morden NE, Lai Z, Goodrich DE, MacKenzie T, McCarthy JF, Austin K, et al. Eight-Year Trends of Cardiometabolic Morbidity and Mortality in Patients with Schizophrenia. *Gen Hosp Psychiatry*. julio de 2012;34(4):368-79.
8. Jablensky A. The diagnostic concept of schizophrenia: its history, evolution, and future prospects. *Dialogues Clin Neurosci*. septiembre de 2010;12(3):271-87.
9. Francesco F, Cervone A. Metabolic alterations associated with first and second generation antipsychotics: an twenty-years open study. *Psychiatr Danub*. noviembre de 2014;26 Suppl 1:184-7.
10. Riordan HJ, Antonini P, Murphy MF. Atypical Antipsychotics and Metabolic Syndrome in Patients with Schizophrenia: 2011;4(5):11.
11. Jeon S, Kim Y-K. Unresolved Issues for Utilization of Atypical Antipsychotics in Schizophrenia: Antipsychotic Polypharmacy and Metabolic Syndrome. *Int J Mol Sci*. 18 de octubre de 2017;18(10):2174.
12. Coccorello R, Moles A. Potential mechanisms of atypical antipsychotic-induced metabolic derangement: Clues for understanding obesity and novel drug design. *Pharmacol Ther*. septiembre de 2010;127(3):210-51.
13. Abidi S, Bhaskara SM. From Chlorpromazine to Clozapine—Antipsychotic Adverse Effects and the Clinician's Dilemma. *Can J Psychiatry*. diciembre de 2003;48(11):749-55.
14. Hasnain M, R Vieweg WV. Acute effects of newer antipsychotic drugs on glucose metabolism. *Am J Med*. octubre de 2008;121(10):e17; author reply e19.
15. Haupt DW. Differential metabolic effects of antipsychotic treatments. *Eur Neuropsychopharmacol J Eur Coll Neuropsychopharmacol*. septiembre de 2006;16 Suppl 3:S149-155.
16. Yim Loh S, Yusof A, Kadir Abu Bakar A. Visceral obesity in the normal-weight people-comparing chronic schizophrenia and healthy control subjects. *Brain Nerves [Internet]*. 2017 [citado 4 de mayo de 2018];1(2). Disponible en: <http://www.oatext.com/visceral-obesity-in-the-normal-weight-people-comparing-chronic-schizophrenia-and-healthy-control-subjects.php>
17. Chan JL, Kar S, Vanky E, Morin-Papunen L, Piltonen T, Puurunen J, et al. Racial and ethnic differences in the prevalence of metabolic syndrome and its components of metabolic syndrome in women with polycystic ovary syndrome: a regional cross-sectional study. *Am J Obstet Gynecol*. 2017;217(2):189.e1-189.e8.
18. Misawa F, Shimizu K, Fujii Y, Miyata R, Koshiishi F, Kobayashi M, et al. Is antipsychotic polypharmacy associated with metabolic syndrome even after adjustment for lifestyle effects?: a cross-sectional study. *BMC Psychiatry*. 26 de julio de 2011;11:118.
19. Mulder H, Cohen D, Scheffer H, Gispens-de Wied C, Arends J, Wilmink FW, et al. HTR2C gene polymorphisms and the metabolic syndrome in patients with schizophrenia: a replication study. *J Clin Psychopharmacol*. febrero de 2009;29(1):16-20.
20. Vancampfort D, Stubbs B, Mitchell AJ, Hert MD, Wampers M, Ward PB, et al. Risk of metabolic syndrome and its components in people with

- schizophrenia and related psychotic disorders, bipolar disorder and major depressive disorder: a systematic review and meta-analysis. *World Psychiatry*. 1 de octubre de 2015;14(3):339-47.
21. Sykes DA, Moore H, Stott L, Holliday N, Javitch JA, Lane JR, et al. Extrapyramidal side effects of antipsychotics are linked to their association kinetics at dopamine D 2 receptors. *Nat Commun*. 2 de octubre de 2017;8(1):763.
 22. Sumiyoshi T, Higuchi Y, Uehara T. Neural Basis for the Ability of Atypical Antipsychotic Drugs to Improve Cognition in Schizophrenia. *Front Behav Neurosci* [Internet]. 16 de octubre de 2013 [citado 3 de mayo de 2018];7. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3797421/>
 23. Offermanns S, Rosenthal W, editores. *Encyclopedia of Molecular Pharmacology* [Internet]. 2.^a ed. Berlin Heidelberg: Springer-Verlag; 2008 [citado 3 de mayo de 2018]. Disponible en: [//www.springer.com/gp/book/9783540389163](http://www.springer.com/gp/book/9783540389163)
 24. Mauri MC, Paletta S, Maffini M, Colasanti A, Dragogna F, Di Pace C, et al. Clinical pharmacology of atypical antipsychotics: an update. *EXCLI J*. 13 de octubre de 2014;13:1163-91.
 25. Yao JK, Keshavan MS. Antioxidants, redox signaling, and pathophysiology in schizophrenia: an integrative view. *Antioxid Redox Signal*. 1 de octubre de 2011;15(7):2011-35.
 26. Walss-Bass C, Weintraub ST, Hatch J, Mintz J, Chaudhuri AR. Clozapine causes oxidation of proteins involved in energy metabolism: a possible mechanism for antipsychotic-induced metabolic alterations. *Int J Neuropsychopharmacol*. diciembre de 2008;11(8):1097-104.
 27. Cano C, Bermúdez V, Sulbarán G, Morales RM, Medina M, Amell A, et al. Influencia de la Edad y el Sexo en el Balance Oxidación/Antioxidación. *AVFT – Arch Venez Farmacol Ter*. 2001;20(1):63-8.
 28. Arai M, Yuzawa H, Nohara I, Ohnishi T, Obata N, Iwayama Y, et al. Enhanced carbonyl stress in a subpopulation of schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry*. junio de 2010;67(6):589-97.
 29. Dickerson FB, Brown CH, Kreyenbuhl JA, Fang L, Goldberg RW, Wohlheiter K, et al. Obesity among individuals with serious mental illness. *Acta Psychiatr Scand*. abril de 2006;113(4):306-13.
 30. De Hert MA, van Winkel R, Van Eyck D, Hanssens L, Wampers M, Scheen A, et al. Prevalence of the metabolic syndrome in patients with schizophrenia treated with antipsychotic medication. *Schizophr Res*. marzo de 2006;83(1):87-93.
 31. Yogaratnam J, Biswas N, Vadivel R, Jacob R. Metabolic complications of schizophrenia and antipsychotic medications--an updated review. *East Asian Arch Psychiatry Off J Hong Kong Coll Psychiatr Dong Ya Jing Shen Ke Xue Zhi Xianggang Jing Shen Ke Yi Xue Yuan Qi Kan*. marzo de 2013;23(1):21-8.
 32. Schroeder M, Lares M, Pérez E, Brito S, Flores MÁ, Chacón R, et al. Dyslipidemia prevalence of severe mentally ill patients who are under pharmacotherapy scheme. *Latinoam Hipertens*. 2016;11(1):18-24.
 33. Correll CU, Lencz T, Malhotra AK. Antipsychotic drugs and obesity. *Trends Mol Med*. febrero de 2011;17(2):97-107.
 34. Adam TC, Hasson RE, Ventura EE, Toledo-Corral C, Le K-A, Maharkar S, et al. Cortisol Is Negatively Associated with Insulin Sensitivity in Overweight Latino Youth. *J Clin Endocrinol Metab*. octubre de 2010;95(10):4729-35.
 35. Lebrun B, Bariohay B, Moyse E, Jean A. Brain-derived neurotrophic factor (BDNF) and food intake regulation: a minireview. *Auton Neurosci Basic Clin*. 30 de junio de 2006;126-127:30-8.
 36. Allison DB, Mentore JL, Heo M, Chandler LP, Cappelleri JC, Infante MC, et al. Antipsychotic-induced weight gain: a comprehensive research synthesis. *Am J Psychiatry*. noviembre de 1999;156(11):1686-96.
 37. Zhang Z-J, Yao Z-J, Liu W, Fang Q, Reynolds GP. Effects of antipsychotics on fat deposition and changes in leptin and insulin levels. *Magnetic resonance imaging study of previously untreated people with schizophrenia*. *Br J Psychiatry J Ment Sci*. enero de 2004;184:58-62.
 38. Perez-Iglesias R, Vazquez-Barquero JL, Amado JA, Berja A, Garcia-Uzueta MT, Pelayo-Terán JM, et al. Effect of antipsychotics on peptides involved in energy balance in drug-naive psychotic patients after 1 year of treatment. *J Clin Psychopharmacol*. junio de 2008;28(3):289-95.
 39. Jin H, Meyer JM, Mudaliar S, Jeste DV. Impact of atypical antipsychotic therapy on leptin, ghrelin, and adiponectin. *Schizophr Res*. marzo de 2008;100(1-3):70-85.
 40. Stafford MR, Jackson H, Mayo-Wilson E, Morrison AP, Kendall T. Early interventions to prevent psychosis: systematic review and meta-analysis. *BMJ*. 18 de enero de 2013;346:f185.
 41. Kirk SL, Cahir M, Reynolds GP. Clozapine, but not haloperidol, increases neuropeptide Y neuronal expression in the rat hypothalamus. *J Psychopharmacol (Oxf)*. 1 de julio de 2006;20(4):577-9.
 42. van Gestel MA, Kostrzewa E, Adan RAH, Janhunen SK. Pharmacological manipulations in animal models of anorexia and binge eating in relation to humans: Pharmacological interventions for eating disorders. *Br J Pharmacol*. octubre de 2014;171(20):4767-84.
 43. Dourish CT, Hutson PH, Curzon G. Low doses of the putative serotonin agonist 8-hydroxy-2-(di-n-propylamino) tetralin (8-OH-DPAT) elicit feeding in the rat. *Psychopharmacology (Berl)*. 1985;86(1-2):197-204.
 44. Clifton PG, Lee MD, Dourish CT. Similarities in the action of Ro 60-0175, a 5-HT_{2C} receptor agonist and d-fenfluramine on feeding patterns in the rat. *Psychopharmacology (Berl)*. octubre de 2000;152(3):256-67.
 45. Bonhaus DW, Weinhardt KK, Taylor M, DeSouza A, McNeeley PM, Szczepanski K, et al. RS-102221: a novel high affinity and selective, 5-HT_{2C} receptor antagonist. *Neuropharmacology*. mayo de 1997;36(4-5):621-9.
 46. Audinot V, Newman-Tancredi A, Cussac D, J Millan M. Inverse Agonist Properties of Antipsychotic Agents at Cloned, Human (h) Serotonin (5-HT)_{1B} and h5-HT_{1D} Receptors. *Neuropsychopharmacology*. 16 de febrero de 2001;25:410-22.
 47. Sink KS, Vemuri VK, Olszewska T, Makriyannis A, Salamone JD. Cannabinoid CB1 antagonists and dopamine antagonists produce different effects on a task involving response allocation and effort-related choice in food-seeking behavior. *Psychopharmacology (Berl)*. marzo de 2008;196(4):565-74.
 48. Beaulieu J-M, Sotnikova TD, Marion S, Lefkowitz RJ, Gainetdinov RR, Caron MG. An Akt/beta-arrestin 2/PP2A signaling complex mediates dopaminergic neurotransmission and behavior. *Cell*. 29 de julio de 2005;122(2):261-73.
 49. Karam CS, Ballon JS, Bivens NM, Freyberg Z, Girgis RR, Lizardi-Ortiz JE, et al. Signaling pathways in schizophrenia: emerging targets and therapeutic strategies. *Trends Pharmacol Sci*. agosto de 2010;31(8):381-90.
 50. Ballon JS, Pajvani U, Freyberg Z, Leibel RL, Lieberman JA. Molecular pathophysiology of metabolic effects of antipsychotic medications. *Trends Endocrinol Metab*. noviembre de 2014;25(11):593-600.
 51. Lopez Vicchi F, Luque GM, Brie B, Nogueira JP, Garcia Tornadu I, Becu-Villalobos D. Dopaminergic drugs in type 2 diabetes and glucose homeostasis. *Pharmacol Res*. 2016;109:74-80.
 52. Palmiter RD. Is dopamine a physiologically relevant mediator of feeding behavior? *Trends Neurosci*. agosto de 2007;30(8):375-81.
 53. Landgraf D, Joiner WJ, McCarthy MJ, Kiessling S, Barandas R, Young JW, et al. The mood stabilizer valproic acid opposes the effects of dopamine on circadian rhythms. 1 de agosto de 2016;107:262-70.

54. Freyberg Z, McCarthy MJ. Dopamine D 2 receptors and the circadian clock reciprocally mediate antipsychotic drug-induced metabolic disturbances. *Npj Schizophr.* 10 de abril de 2017;3(1):17.
55. He M, Deng C, Huang X-F. The role of hypothalamic H1 receptor antagonism in antipsychotic-induced weight gain. *CNS Drugs.* junio de 2013;27(6):423-34.
56. Kola B. Role of AMP-activated protein kinase in the control of appetite. *J Neuroendocrinol.* julio de 2008;20(7):942-51.
57. Han M, Deng C, Burne THJ, Newell KA, Huang X-F. Short- and long-term effects of antipsychotic drug treatment on weight gain and H1 receptor expression. *Psychoneuroendocrinology.* junio de 2008;33(5):569-80.
58. He M, Deng C, Huang X-F. The Role of Hypothalamic H1 Receptor Antagonism in Antipsychotic-Induced Weight Gain. *CNS Drugs.* junio de 2013;27(6):423-34.
59. Silvestre JS, Prous J. Research on adverse drug events. I. Muscarinic M3 receptor binding affinity could predict the risk of antipsychotics to induce type 2 diabetes. *Methods Find Exp Clin Pharmacol.* junio de 2005;27(5):289-304.
60. Leslie DL, Rosenheck RA. Incidence of Newly Diagnosed Diabetes Attributable to Atypical Antipsychotic Medications. *Am J Psychiatry.* septiembre de 2004;161(9):1709-11.
61. Foley DL, Mackinnon A, Morgan VA, Watts GF, Castle DJ, Waterreus A, et al. Effect of age, family history of diabetes, and antipsychotic drug treatment on risk of diabetes in people with psychosis: a population-based cross-sectional study. *Lancet Psychiatry.* 1 de diciembre de 2015;2(12):1092-8.

Manuel Velasco (Venezuela) **Editor en Jefe** - Felipe Alberto Espino Comercialización y Producción
Reg Registrada en los siguientes índices y bases de datos:

SCOPUS, EMBASE, Compendex, GEOBASE, EMBiology, Elsevier BIOBASE, FLUIDEX, World Textiles,

OPEN JOURNAL SYSTEMS (OJS), REDALYC (Red de Revistas Científicas de América Latina, el Caribe, España y Portugal),

Google Scholar

LATINDEX (Sistema Regional de Información en Línea para Revistas Científicas de América Latina, el Caribe, España y Portugal)

LIVECS (Literatura Venezolana para la Ciencias de la Salud), LILACS (Literatura Latinoamericana y del Caribe en Ciencias de la Salud)

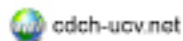
PERIÓDICA (Índices de Revistas Latinoamericanas en Ciencias), REVENCYT (Índice y Biblioteca Electrónica de Revistas Venezolanas de Ciencias y Tecnología)

SABER UCV, DRJI (Directory of Research Journal Indexing)

CLaLIA (Conocimiento Latinoamericano y Caribeño de Libre Acceso), EBSCO Publishing, PROQUEST



Esta Revista se publica bajo el auspicio del
Consejo de Desarrollo Científico y Humanístico
Universidad Central de Venezuela.



cdch-ucv.net



publicaciones@cdch-ucv.net

www.revistahipertension.com.ve

www.revistadiabetes.com.ve

www.revistasindrome.com.ve

www.revistaavft.com.ve