



## Efectos cardiometabólicos con el uso de antipsicóticos (abordaje y seguimiento), trabajo multidisciplinario (psiquiatra, endocrinólogo y nutriólogo)

### Guías clínicas vs. práctica en detección y monitoreo de riesgo cardiometabólico en pacientes con antipsicóticos: ¿Dónde nos encontramos?

Los antipsicóticos hoy en día son utilizados en amplia variedad de trastornos, como esquizofrenia, trastornos psicóticos, trastorno depresivo mayor refractario a tratamiento y trastorno bipolar. Dentro de sus posibles efectos adversos, aquellos que implican riesgo cardiometabólico (ganancia ponderal, aumento de presión arterial y alteraciones en el metabolismo de la glucosa y lípidos) se consideran factores de riesgo importantes para el desarrollo de enfermedades cardiovasculares y de la diabetes mellitus que, en conjunto, componen el Síndrome Metabólico. De acuerdo con evidencia reciente, se postula que estas consecuencias son clave en las causas de mortalidad entre los pacientes a quienes se ha recetado estos fármacos, de ahí la necesidad de generar mejores parámetros para monitorear a todo paciente bajo tratamiento. Es de especial importancia en nuestro país debido a la gran morbilidad que se presentan por este tipo de patologías.

El mecanismo de acción de estos fármacos se basa en el bloqueo de los receptores de dopamina tipo D2. De estos fármacos, aquellos que pertenecen al grupo de segunda generación (también llamados antipsicóticos atípicos) poseen, además, la capacidad de antagonizar los receptores serotoninérgicos 5HT<sub>2A</sub>. Recordemos que los receptores 5HT<sub>2A</sub> se encuentran presentes en las neuronas glutamatérgicas responsables de la activación de las neuronas gabaérgicas las cuales, a su vez, inhiben las neuronas dopaminérgicas presentes en la vía nigroestriatal.

De forma tradicional, con un antipsicótico típico (o de primera generación) no se bloquean estos receptores 5HT<sub>2A</sub>; esto significa que, al "recibir" serotonina, la neurona glutamatérgica siguiente es activada y, posteriormente las interneuronas gabaérgicas "activadas" por glutamato liberarán el GABA correspondiente para luego inhibir aquellas neuronas dopaminérgicas de la vía nigroestriatal (dando como resultado alteraciones del movimiento o síntomas extrapiramidales, como distonía o discinesia tardía, acatisia, rigidez y temblor -parkinsonismo-). Estos efectos secundarios requieren disminución de dosis, uso de anticolinérgicos (biperideno u otros como triexifenidilo y benzotropina de acuerdo con las Guías de Práctica Clínica Mexicanas en primer nivel de atención) o cambio de agente antipsicótico.

Los antipsicóticos atípicos (de segunda generación) sí bloquean los receptores 5HT<sub>2A</sub>, por lo que el resultado final será que la vía dopaminérgica nigroestriatal no se verá inhibida, sino activada, cuya consecuencia clínica se reflejará en movimientos conservados (ausencia de movimientos anormales). Otra de las diferencias es que con los antipsicóticos de primera generación existe mayor riesgo de presentar patologías como síndrome neuroléptico maligno. Los efectos secundarios principales que tienen ambos grupos en común son los cardiovasculares y metabólicos, especialmente en aquellos de segunda generación.

Aunque no se conocen con exactitud los mecanismos fisiopatológicos que detonan los efectos adversos cardiometabólicos, se han propuesto distintas vías involucradas, como la inhibición de los sistemas serotoninérgico, adrenérgico e histaminérgico (vía bloqueo del receptor

5HT<sub>2A</sub>, alfa 1 y H1 respectivamente), que podría resultar en disminución del gasto de energía, aumento del umbral de saciedad y cambios en insulina, glucosa y lípidos. Los mecanismos moleculares aún no se encuentran bien establecidos, pero algunos estudios han profundizado en las siguientes posibles vías:

- La dopamina se encuentra involucrada en el sistema de recompensa (consumo de alimentos), por lo que cambios en sus concentraciones alteraría esta función, dando como resultado una mayor ingesta de alimentos y una elevación del umbral de saciedad (participando aquí también hormonas como la leptina y la grelina),
- Los receptores histaminérgicos H1 podrían estar implicados por la activación de AMPcinasas hipotalámicas posterior a la ingesta de alimentos,
- La participación de receptores serotoninérgicos en el control del comportamiento alimentario ya se encuentra definida,
- Polimorfismos genéticos en el gen que codifica el receptor serotoninérgico 5HT<sub>2C</sub>, especialmente para fármacos como olanzapina y clozapina, cuando para lurasidona o aripiprazol estos efectos ocurren con menor frecuencia por su poca afinidad con los receptores 5HT<sub>2C</sub> y los histaminérgicos H1,
- Efectos de neurohormonas como leptina, adiponectina, proteína 1 tipo glucagón (GLP-1) e insulina en el eje cerebro-intestino,
- El cortisol (liberado en periodos de estrés, adaptación, enfermedad, inflamación) como hormona contrarreguladora de la insulina conlleva alteraciones en la absorción de la glucosa.
- Factores de transcripción (SREBF1 y SREBF2) que pueden activar la expresión de genes relacionados con enfermedades cardiovasculares y metabólicas, así como de aquellos que puedan inhibir genes protectores (cambios epigenéticos). Ejemplos de lo anterior son la alteración de genes encargados de codificar moléculas encargadas de biosíntesis de ácidos grasos, colesterol, esteroides y metabolismo de lípidos en general o bien generar cambios en tejido adiposo.

Hay poca información en relación con los tiempos de inicio de las complicaciones cardiovasculares y metabólicas, puesto que en muchos casos los cambios detectables en exámenes de laboratorio ocurren antes que haya ganancia ponderal franca. Desafortunadamente, estos efectos secundarios, cuando aparecen, impactan de forma muy negativa en la calidad de vida y esperanza de vida de los pacientes y su control puede ser complicado debido a distintas barreras que mencionamos más adelante, siendo la principal de ellas la dificultad general del manejo por sí mismo del síndrome metabólico. La mayoría de los reportes hacen referencia a muestras de pacientes que han sido observados durante un corto tiempo, por lo que hace falta realizar estudios durante tiempos más largos. Hoy existen diferentes guías clínicas para dar un seguimiento adecuado a los pacientes, sin embargo, se han detectado algunas discrepancias en cuanto a tiempo y tipo de intervenciones.

En México debido a la fuerte carga genética poblacional para el Síndrome Metabólico y otras patologías cardiovasculares, las intervenciones propuestas a los pacientes con tratamiento antipsicótico deberán llevarse a cabo bajo estricta vigilancia. En este campo, se requiere desarrollar protocolos de investigación para estudiar la población mexicana (como cohortes, ensayos clínicos aleatorizados, etc).

En la tabla 1 se muestran algunas de las guías propuestas en diferentes países.

Las guías coinciden en que se debe hacer exploración física a los pacientes bajo tratamiento antipsicótico en las visitas de seguimiento, siendo esenciales la toma de signos vitales (énfasis en presión arterial), la medición de peso corporal, el cálculo del IMC con medidas antropométricas como circunferencia de cintura, los exámenes de laboratorio (glucosa en ayunas, niveles de colesterol y triglicéridos) y de gabinete (electrocardiograma). Se recomienda realizar estas acciones cuatro veces por año una vez iniciado el tratamiento y posteriormente de manera anual.

Tabla 1. Guías para monitoreo de factores de riesgo cardiometabólicos en pacientes tratados con antipsicóticos

Guía	Origen	Punto de interés principal	Componentes recomendados
Declaración del Consenso Estadounidense de Fármacos antipsicóticos, Obesidad y Diabetes ( <i>Consensus Statement on USA Antipsychotic Drugs and Obesity and Diabetes</i> )	E.U.A.	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Monitoreo de los efectos adversos metabólicos asociados con antipsicóticos</li> <li>- Especial atención en antipsicóticos de segunda generación (SGAs por sus siglas en inglés. <i>Second Generation Antipsychotics</i>)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Monitoreo de la salud física: medidas antropométricas y composición corporal (presión arterial, circunferencia de cintura e Índice de Masa Corporal)</li> <li>- Exámenes de laboratorio: glucosa en ayuno y lípidos</li> <li>- Seguimiento inicial cada 4 a 8 semanas, después 4 veces al año y posteriormente anual</li> </ul>
Monitoreo por Trastornos Metabólicos en pacientes que toman fármacos antipsicóticos ( <i>Monitoring for Metabolic Disorders in Patients taking Antipsychotic Drugs</i> )	Nueva Zelanda	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Monitoreo de los eventos metabólicos asociados con antipsicóticos</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Monitoreo de la salud física: peso corporal e Índice de Masa Corporal</li> <li>- Exámenes de laboratorio y gabinete: glucosa en ayuno, lípidos y electrocardiograma</li> <li>- Seguimiento inicial cuatro veces al año, posteriormente anual (con mayor frecuencia en grupos de alto riesgo)</li> </ul>
Federación Mundial de Sociedades de Guías de Psiquiatría Biológica para Tratamiento Biológico de la Esquizofrenia ( <i>World Federation of Societies of Biological Psychiatry Guidelines for Biological Treatment of Schizophrenia</i> )	Global	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Manejo de esquizofrenia y trastornos relacionados</li> <li>- Recomendaciones basadas en evidencia para optimizar tratamiento y pronóstico</li> <li>- Recomendaciones generales incluyendo monitoreo de salud general</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Monitoreo de salud física: medidas antropométricas y composición corporal (presión arterial, circunferencia de cintura e Índice de Masa Corporal)</li> <li>- Exámenes de laboratorio: glucosa en ayuno y lípidos</li> <li>- Examen cardiovascular: electrocardiograma</li> <li>- Seguimiento inicial de 4 a 8 semanas, posteriormente 4 veces al año, después anual</li> <li>- Historia personal y familiar (estilo de vida y tabaquismo)</li> </ul>
Guías NICE ( <i>National Institute for Health and Care Excellence</i> ): Psicosis y esquizofrenia en adultos	Reino Unido	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Manejo de esquizofrenia y trastornos relacionados</li> <li>- Recomendaciones basadas en evidencia para optimizar tratamiento y pronóstico</li> <li>- Recomendaciones generales incluyendo monitoreo de salud general</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Historia personal y familiar (estilo de vida y tabaquismo)</li> <li>- Monitoreo de la salud física: medidas antropométricas y composición corporal (presión arterial, circunferencia de cintura e Índice de Masa Corporal)</li> <li>- Exámenes de laboratorio: glucosa en ayuno y lípidos</li> <li>- Seguimiento inicial de 4 a 8 semanas, posteriormente 4 veces al año, después anual</li> </ul>
Guías para el Manejo de Esquizofrenia y Trastornos relacionados del Colegio Real de Psiquiatría Australiano y Neozelandés ( <i>The Royal Australian and New Zealand College of Psychiatrist Guidelines for the Management of Schizophrenia and Related Disorders</i> )	Australia y Nueva Zelanda	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Manejo de esquizofrenia y trastornos relacionados</li> <li>- Recomendaciones generales incluyendo monitoreo de salud general</li> <li>- Especial atención principalmente con uso de antipsicóticos de segunda generación</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Monitoreo de la salud física: medidas antropométricas y composición corporal (presión arterial, circunferencia de cintura e Índice de Masa Corporal)</li> <li>- Exámenes de laboratorio: glucosa en ayuno y lípidos</li> <li>- Manejo de comorbilidades metabólicas existentes</li> </ul>
Guías de Prescripción Mandsley en Psiquiatría ( <i>The Mandsley Prescribing Guidelines in Psychiatry</i> )	Reino Unido	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Recomendaciones basadas en evidencia para optimizar tratamiento y pronóstico</li> <li>- Recomendaciones generales incluyendo monitoreo de salud general</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Monitoreo de salud física: medidas antropométricas y composición corporal (presión arterial, circunferencia de cintura e Índice de Masa Corporal)</li> <li>- Exámenes de laboratorio: glucosa en ayuno y lípidos</li> <li>- Examen cardiovascular: electrocardiograma</li> <li>- Monitoreo temprano de tratamiento: durante aumento gradual de dosis</li> <li>- Seguimiento inicial 4 veces al año, posteriormente anual</li> </ul>
Guías SIGN ( <i>Scottish Intercollegiate Guidelines Network</i> )	Escocia	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Recomendaciones basadas en evidencia para optimizar tratamiento y pronóstico</li> <li>- Recomendaciones generales incluyendo monitoreo de salud general</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Historia personal y familiar (estilo de vida y tabaquismo)</li> <li>- Monitoreo de salud física: medidas antropométricas y composición corporal (presión arterial, circunferencia de cintura e Índice de Masa Corporal)</li> <li>- Exámenes de laboratorio: glucosa en ayuno y lípidos</li> <li>- Tamizaje pretratamiento</li> <li>- Seguimiento inicial cuatro veces por año, posteriormente anual</li> </ul>

En los sistemas de salud, existen importantes barreras que no permiten identificar estas consecuencias cardiometabólicas. Previamente, mencionamos el difícil manejo del síndrome metabólico y de las patologías cardiovasculares. En México otra barrera importante es la falta de infraestructura necesaria en ciertos centros de salud del sector público (por ejemplo, consultorios equipados con esfigmomanómetro, báscula, acceso eficiente a laboratorios, tiempo suficiente para la valoración del paciente); muy pocos centros hospitalarios cuentan con ella. Por otra parte, algunos miembros del equipo de salud (especialmente aquellos que no tienen entrenamiento formal en psiquiatría) no tienen información suficiente y comprensión respecto al uso de los antipsicóticos en los pacientes, aunado a la poca importancia que les podría representar (recordemos que los pacientes que utilizan estos fármacos no acuden únicamente al psiquiatra, sino a consulta de otras especialidades). En otros casos, el equipo de salud mental "deja" la salud cardiometabólica

del paciente a otros especialistas, en tanto que los cardiólogos, endocrinólogos, nutriólogos, etc., "confían" el monitoreo al psiquiatra que, en la mayoría de los casos, es en realidad el médico responsable cuando se emplean antipsicóticos.

Maria Alejandra Contreras del Valle

### Bibliografía

- Azfar Ali, R. S., Jalal, Z., & Paudyal, V. (2021). Guidelines versus practice in screening and monitoring of cardiometabolic risks in patients taking antipsychotic medications: where do we stand? *General Psychiatry*, 34(4), e100561. doi: 10.1136/gpsych-2021-100561
- Panizzutti, B., Bortolasci, C. C., Spolding, B., Kidnapillai, S., Connor, T., ... Walder, K. (2021). Biological Mechanism(s) Underpinning the Association between Antipsychotic Drugs and Weight Gain. *Journal of Clinical Medicine*, 10(18), 4095. doi: 10.3390/jcm10184095

DISPONIBLES  
DE NUEVO

**TraDeA**<sup>®</sup>  
Metilfenidato

**TraDeA LP**<sup>®</sup>  
Metilfenidato

Su aliado en el control  
de los síntomas del

**TDAH**



**Liberación Inmediata 10 mg / 30 y 60 tabletas**

**20 mg**

La familia **COMPLETA**  
de **METILFENIDATO**



**27 mg**



**36 mg**



**54 mg**

**Liberación Prolongada**

**Nueva presentación**

**Carbolit**<sup>®</sup>

Carbonato de litio **Liberación Prolongada**



**EL ESTABILIZADOR CON  
EFECTO PROLONGADO**



**psicofarma**<sup>®</sup>  
Al servicio de la salud mental

**Contigo  
en Mente**  
[www.contigoenmente.com](http://www.contigoenmente.com)