

Antipsicóticos atípicos y síndrome metabólico: de mecanismos moleculares a diferencias clínicas

► Como se sabe, en psiquiatría se usan frecuentemente los antipsicóticos atípicos o de segunda generación para tratar distintas patologías como esquizofrenia, trastornos psicóticos, trastorno bipolar y trastorno depresivo mayor refractario a tratamiento. Sin embargo, las complicaciones que conlleva su uso pueden ser tanto metabólicas como cardiovasculares; el síndrome metabólico ocurre en aproximadamente 40% de los pacientes que padecen esquizofrenia, de forma más específica, con ganancia de peso (sobrepeso y obesidad), dislipidemia (hipercolesterolemia e hipertrigliceridemia), diabetes mellitus tipo 2 (DM2) y elevación de la presión arterial. Todo esto en conjunto puede ocasionar pobre adherencia al tratamiento y disminución de la calidad de vida del paciente. De hecho, entre el 20 y 50% de los pacientes, diagnosticados con esquizofrenia u otros trastornos psicóticos, suspenden los fármacos antipsicóticos a largo plazo, presentando este grupo de pacientes mayor morbilidad y mortalidad comparados con la población en general, siendo las patologías cardiovasculares la principal causa de muerte, con una reducción de su esperanza de vida entre 10 y 20 años. Uno de los objetivos principales de esta revisión es reseñar de forma breve los mecanismos subyacentes que dan lugar al síndrome metabólico por uso de antipsicóticos y cuáles son las maniobras para evitar o reducir los efectos secundarios indeseables.

La relación específica entre antipsicóticos y síndrome metabólico es compleja y multifactorial. Además de los efectos secundarios, por el consumo de los antipsicóticos, se han detectado otros impactos en los pacientes como afectación en un estilo de vida poco saludable, falta de actividad física, consumo de tabaco, dieta inadecuada y predisposición genética que contribuya a las mismas dificultades metabólicas. Para el manejo de estas complicaciones, lo primero que se debe hacer es un monitoreo farmacológico estricto, acompañado de una amplia psicoeducación. Posteriormente, se trabajará en el manejo farmacológico coadyuvante.

Es de todos los psiquiatras conocida la clasificación actual de los antipsicóticos en *típicos* (o de primera generación) y *atípicos* (o de segunda generación). Hace algunos años se acuñó el concepto *espectro de atipia* el cual inicia con risperidona (el menos atípico) y termina con clozapina (el más atípico); a la fecha continúa siendo el tratamiento más eficaz y de elección para la esquizofrenia resistente a tratamiento. Desafortunadamente, aunque se pueda presentar una mejoría en cuanto a síntomas positivos, negativos y cognitivos de la esquizofrenia, esto se ve ensombrecido por la aparición del síndrome metabólico, siendo más complicado en los casos en los que se utiliza clozapina y olanzapina.

Es importante mencionar que la diabetes mellitus tipo 2 no está estrictamente correlacionada con la adiposidad; 25% de los pacientes desarrollan hiperglicemia sin ganancia ponderal y esta alteración metabólica puede ocurrir en un periodo temprano de tratamiento antes de la ganancia de peso. Aun así, la ganancia ponderal a largo plazo representa sin duda uno de los mayores agravantes en la regulación metabólica.

Por otro lado, hay que señalar que existen diferentes afinidades de los antipsicóticos atípicos según los receptores a neurotransmisores involu-

crados en su mecanismo de acción y otros más (dopaminérgicos, serotoninérgicos, muscarínicos, adrenérgicos, histaminérgicos y otros blancos moleculares). Dichas diferencias en afinidad son las responsables de los distintos perfiles clínicos de cada uno de estos antipsicóticos. Los receptores blancos se expresan ampliamente en sistema nervioso central, así como páncreas, hígado, tejido adiposo y músculo esquelético, en donde modulan glucosa y homeostasis de lípidos, es vital comprender esto para tener una perspectiva holística de los cambios que ocurren tras la administración de los antipsicóticos.

Desde el descubrimiento de la clozapina en los años setenta se desarrolló el concepto de antipsicóticos de segunda generación o atípicos, siendo su principal característica una mayor tolerabilidad (especialmente en cuanto a efectos secundarios motores). Sin embargo, al paso de los años, ésta se vio mermada por los efectos secundarios metabólicos y cardiovasculares. Posteriormente, se desarrolló el concepto de "atipia", ubicando a risperidona y clozapina en los extremos del menos atípico y al más atípico respectivamente, y en medio de estos el resto de los fármacos de esta familia (la risperidona y el amisulpiride pierden esta "atipicidad" a dosis mayores). Así, este concepto se mantiene intacto en esencia, pues la "atipicidad" se referirá también a problemas motores, hiperprolactinemia, menor presencia de apatía y anhedonia con mejoría en síntomas negativos y cognitivos. Así, el antipsicótico más atípico y efectivo sería clozapina, indicado específicamente para esquizofrenia refractaria a tratamiento, psicosis asociada con enfermedad de Parkinson y discinesia tardía. En la figura 1 se muestran los distintos antipsicóticos atípicos y su afinidad por distintos tipos de receptores. Se pueden dividir en tres categorías:

- la primera (nivel 1) es la menos atípica y es donde se encuentra risperidona;
- la segunda (nivel 2) incluye aripiprazol, amisulpiride, lurasidona, ziprasidona, asenapina y quetiapina;
- la tercera (nivel 3) es la más atípica y la compone la clozapina.

Del lado derecho de la figura se muestran los blancos moleculares, empezando con los receptores dopaminérgicos D2 y serotoninérgicos 5HT2A y 5HT2C, que son blancos comunes para todos los antipsicóticos de esta familia, extendiéndose hacia receptores adicionales como los M1 o los transportadores de glicina por los cuales la clozapina tiene afinidad. Entre más atípico sea el fármaco, más receptores va cubriendo.

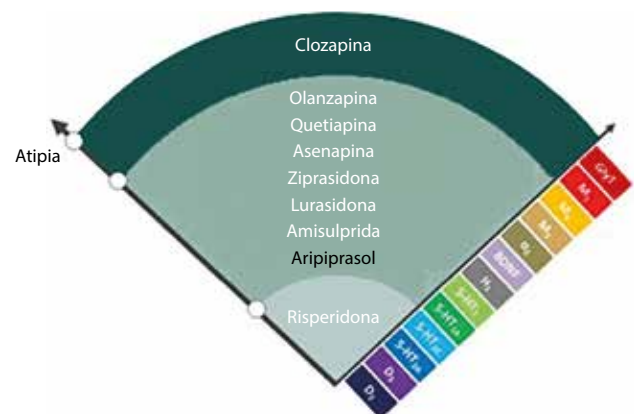


Figura 1. Antipsicóticos atípicos y su afinidad por distintos receptores.

(Tomada y adaptada de Carli et al (2021). Atypical Antipsychotics and Metabolic Syndrome: From Molecular Mechanisms to Clinical Differences. Pharmaceuticals, Basel, Switzerland).

De este modo, la elección del antipsicótico se basa en estas afinidades y posibilidades de bloqueo y, por lo tanto, de determinados efectos adversos.

Además de identificar estos blancos moleculares para definir afinidad de los antipsicóticos, se puntualizaron y resumieron en qué condiciones se genera el síndrome metabólico por el uso de estos fármacos.

Lo principal es tomar en cuenta que la insulina y el glucagón, que son los principales protagonistas de la homeostasis, se unen a receptores acoplados a proteínas G, con los cuales los antipsicóticos atípicos presentan unión, por lo que ocurrirán alteraciones en los mecanismos que regulan, además de involucrar otros receptores como los del polipéptido inhibitorio gástrico, muscarínicos, de ácidos grasos libres, adrenérgicos, dopaminérgicos, serotoninérgicos y de grelina. Muchos de estos receptores se expresan en células B pancreáticas, por lo que este órgano se convierte en un blanco responsable del síndrome metabólico.

El hipotálamo posee receptores involucrados en el aumento de apetito con distintos mediadores; el músculo esquelético, con aquellos para entrada de insulina y metabolismo de glucosa, al igual que el hígado. Este último órgano también tiene un papel clave en el metabolismo de los lípidos, así como todo el tejido adiposo. Por lo tanto, todos estos órganos clave con receptores afines a los antipsicóticos atípicos se verán

afectados en cuanto a su función, y estas alteraciones afectarán a su vez el síndrome metabólico.

Se han propuesto medidas no farmacológicas (psicoeducación, monitoreo constante) y farmacológicas para el manejo y control de las consecuencias derivadas. En este sentido, la metformina ha sido uno de los fármacos más estudiados y ha demostrado ser uno de los más efectivos para combatir la ganancia ponderal, la resistencia a la insulina y la diabetes mellitus tipo 2. Perteneció a la familia de las biguanidas y su principal mecanismo de acción consiste en activar AMPK en hígado y otros tejidos, resultando en una reducción de la producción de glucosa y lípidos en hígado, estimulando oxidación de ácidos grasos y facilitando la entrada de glucosa a las células, por lo que mejora la sensibilidad a la insulina.

María Alejandra Contreras del Valle

Bibliografía

Carli, M., Kolachalam, S., Longoni, B., Pintaudi, A., Baldini, M., Aringhieri, S, ... Scarselli, M. (2021). Atypical Antipsychotics and Metabolic Syndrome: From Molecular Mechanisms to Clinical Differences. *Pharmaceuticals (Basel, Switzerland)*, 14(3), 238. doi: 10.3390/ph14030238

DISPONIBLES
DE NUEVO

TraDeA[®]
Metilfenidato

TraDeA LP
Metilfenidato

Su aliado en el control
de los síntomas del

TDAH

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



Liberación Inmediata 10 mg / 30 y 60 tabletas

20mg



27mg



36mg



54mg

Liberación Prolongada



Nueva presentación

Carbolit[®]

Carbonato de litio **Liberación Prolongada**



**EL ESTABILIZADOR CON
EFECTO PROLONGADO**

psicofarma[®]
Al servicio de la salud mental

**Contigo
en Mente**
www.contigoenmente.com