

# Esquizofrenia y antipsicóticos: alteraciones metabólicas y efectividad terapéutica

Guillermo J. Hömig

*Médico especialista en Psiquiatría (UBA)*

*Magister en Psiconeurofarmacología (UF)*

*Jefe del Servicio 25B, Hospital José Tiburcio Borda, Gobierno de la Ciudad Autónoma de Buenos Aires*

*E-mail: gjhonig@gmail.com*

---

## Resumen

La esquizofrenia presenta una alta predisposición a presentar alteraciones metabólicas. Esto se evidencia en pacientes nunca tratados con antipsicóticos (naïve) y parientes de primer grado que no presentan la enfermedad, ambos grupos tienen alteraciones en la curva de tolerancia a la glucosa, aumento de la insulina basal, de factores inflamatorios y de la adiponectina (APN).

En los esquizofrénicos, los antipsicóticos aumentan la frecuencia de aparición de obesidad y síndrome metabólico. Estos cambios se acompañan de una disminución de la APN y aumento de la leptina. La hipertrigliceridemia y la hipercolesterolemia se correlacionan con la activación del factor de transcripción SCREBP1 y 2, de manera dosis y tiempo dependiente. La activación de SCREBP aumenta la expresión de enzimas que sintetizan triglicéridos y colesterol.

Hay una fuerte correlación entre la aparición de alteraciones metabólicas y respuesta al tratamiento en todos los antipsicóticos, esto se pone más en evidencia con la clozapina y la olanzapina. Esta relación entre efecto metabólico del antipsicótico y efectividad del tratamiento podría estar relacionada, en forma directa, con la inhibición de la GSK3 $\beta$  producida por los antipsicóticos.

**Palabras claves:** Adiponectina - Leptina - Síndrome metabólico - GSK3 $\beta$  – Obesidad.

SCHIZOPHRENIA AND ANTIPSYCHOTICS: METABOLIC ALTERATIONS AND THERAPEUTIC EFFECTIVITY

## Abstract

Schizophrenia presents a high predisposition to present metabolic alterations. This is evidenced in patients never treated with antipsychotics (naïve) and first-degree relatives who do not have the disease, both groups have alterations in the glucose tolerance curve, increase in basal insulin, inflammatory factors and adiponectin (APN).

In schizophrenics, antipsychotics increase the frequency of appearance of obesity and metabolic syndrome. These changes are accompanied by a decrease in APN and increase in leptin. Hypertriglyceridemia and hypercholesterolemia correlates with the activation of transcription factor SCREBP1 and 2, in a dose and time dependent manner. The activation of SCREBP increases the expression of enzymes that synthesize triglycerides and cholesterol.

There is a strong correlation between the appearance of metabolic alterations and response to treatment in all antipsychotics, this is more evident with clozapine and olanzapine. This relationship between the metabolic effect of the antipsychotic and the effectiveness of the treatment could be related, directly, with the inhibition of GSK3 $\beta$  produced by the antipsychotics.

**Key words:** Adiponectin - Leptin - Metabolic syndrome - GSK3 $\beta$  – Obesity.

Las personas con esquizofrenia presentan altos niveles de comorbilidad médica y de factores de riesgo cardiovascular y un 20% menos de expectativa de vida que la población general. Dentro de estas comorbilidades se encuentra el síndrome metabólico y sus enfermedades asociadas (1). En este trabajo evaluaremos las alteraciones metabólicas propias de la enfermedad en esquizofrénicos que no recibieron tratamiento antipsicótico (naïve) y la de sus parientes de primer grado no afectados por la enfermedad, la incidencia de los antipsicóticos en la aparición y empeoramiento de las alteraciones metabólicas, su mecanismo de acción intrínseco, y en tercer lugar analizar la posible vinculación de respuesta terapéutica y efectividad de los antipsicóticos ligada a la aparición de efectos adversos metabólicos.

### **Alteraciones metabólicas propias de la esquizofrenia en pacientes naïve de antipsicóticos**

La esquizofrenia está asociada a una alta predisposición a presentar alteraciones metabólicas, que aumentan con la toma de antipsicóticos tanto típicos como atípicos, en general acompañada de una pobre calidad de vida, el alto índice de tabaquismo y la baja accesibilidad a los sistemas de salud (2). Para evaluar los efectos de la enfermedad propiamente dicha, sin el sesgo de la toma de antipsicóticos, son importantes los estudios que analizaron la población de enfermos que no tomó antipsicóticos (naïve) en los primeros estadios de la aparición de la enfermedad así como estudios en familiares directos sanos y su comparación con la población general con la población sin esquizofrenia y sin antecedentes familiares de la enfermedad.

Existen alteraciones en la tolerancia a la glucosa en pacientes esquizofrénicos que no recibieron antipsicóticos pero también en parientes de primer grado no afectados por la enfermedad (3).

Spelman y colaboradores llevaron adelante un estudio en el que compararon la curva de tolerancia a la glucosa y los niveles basales y postprandiales de insulina de pacientes esquizofrénicos no obesos naïve de tratamiento con los observados en sus parientes de primer grado sin la enfermedad y en la población sin esquizofrenia ni antecedentes familiares. Los pacientes y sus parientes de primer grado presentaron alta frecuencia de alteración en la prueba de tolerancia a la glucosa (18,5% los familiares sanos, 10,5% en pacientes contra un 2,7% en el grupo control sano). Además los pacientes y sus parientes no afectados presentaron más altos niveles de insulina a nivel basal y a las 2 hs de la prueba, mostrando un signo claro de propensión a la insulino-resistencia, lo que daría en esta población un alto riesgo para desarrollar diabetes tipo II. Asimismo presentaron altos niveles de cortisol y de ACTH que facilitarían la propensión para esta alteración metabólica (3).

Otros estudios confirman los elevados niveles de insulina en sangre, acompañados de insulino-resistencia y disminución del Factor de Crecimiento tipo insulina tipo 1 (*Insuline-Like Growth Factor* o IGF-1), en la pobla-

ción de esquizofrénicos naïve de antipsicóticos (3, 4, 5).

Asimismo, fue señalada una mayor concentración de adiposidad abdominal en esquizofrénicos naïve, la cual puede estar relacionada con los elevados niveles de corticoides circulantes, los cuales a su vez estimularían la actividad de la LPL (lipoproteínlipasa) (6, 7).

Un factor importante en juego son los factores inflamatorios propios de los primeros estadios de la enfermedad y cómo influyen en la aparición y sostenimiento de las alteraciones metabólicas. Pero el camino inverso también se ha propuesto, ya que las alteraciones metabólicas, sobre todo el aumento de la adiposidad central, aumentan los factores inflamatorios con impacto a nivel del sistema nervioso central y periférico cerrando un círculo de retroalimentación para nada virtuoso (8).

Acerca de las relaciones entre los factores inflamatorios y las adipoquinas, Song y colaboradores, realizaron un estudio en el que incluyeron 96 pacientes sin obesidad y cursando un primer episodio de esquizofrenia antes de recibir antipsicóticos y los compararon con 60 controles sanos sin obesidad y 60 controles sanos con obesidad. El grupo de esquizofrénicos delgados presentó altos niveles de citoquinas proinflamatorias IL1 $\beta$ , IL6, TNF $\alpha$  y altos niveles de adiponectina (APN), el grupo de obesos sanos presentó altos niveles de citoquinas proinflamatorias y bajos niveles plasmáticos de APN. Los controles sanos presentaron niveles plasmáticos normales de APN y bajos de citoquinas proinflamatorias (5). La adiponectina es una hormona generada por el tejido adiposo y es la adipoquina más abundante del organismo; se le adjudica un efecto antiinflamatorio y una acción protectora contra la enfermedad cardiovascular y metabólica (9). La APN está reducida en pacientes con obesidad, diabetes tipo II y enfermedad coronaria (10). Dados los efectos antiinflamatorios que la APN posee sobre distintas poblaciones celulares a nivel central y periférico, sobre todo cambiando el perfil de inflamatorio a antiinflamatorio de los macrófagos, el aumento de la APN puede interpretarse como una respuesta al aumento de las citoquinas pro inflamatorias que se producen desde las primeras fases de la enfermedad. Las alteraciones de las citoquinas inflamatorias continúan en todas las etapas de la misma, a nivel periférico y a nivel del sistema nervioso central, afectando la respuesta metabólica e inflamatoria del tejido graso y de la glía (principal efector del sistema inmune) en el cerebro. (8)

### **Alteraciones metabólicas ligadas a la toma de antipsicóticos en esquizofrenia**

En la esquizofrenia el tratamiento con antipsicóticos está ligado a la aparición de las siguientes alteraciones metabólicas:

- Aumento de peso: sobre todo a expensas de obesidad central (grasa abdominal central)
- Alteración en el metabolismo de la glucosa: hiperglucemia basal, insulino-resistencia (con aumento de insulina basal e índice HOMA), alteración en la

**Tabla 1.** Frecuencia de aparición de ganancia de peso y alteraciones metabólicas para los distintos antipsicóticos.

<b>Antipsicóticos</b>	<b>Ganancia de peso</b>	<b>Alteraciones en el metabolismo de la glucosa y los lípidos</b>
<b>ATP típicos</b>		
Clorpromazina	ALTA	ALTA*
Flufenazina	NEUTRAL/BAJA	BAJA*
Haloperidol	NEUTRAL/BAJA	BAJA
Perfenazina	NEUTRAL/BAJA	BAJA
Pimozida	NEUTRAL/BAJA	BAJA*
Trifluoperazida	BAJA	BAJA
<b>ATP atípicos</b>		
Amisulpirida	NEUTRAL/BAJA	MEDIA
Aripiprazol	NEUTRAL/BAJA	BAJA
Asenapina	BAJA	BAJA
Clozapina	ALTA	ALTA
lloperidona	MEDIA	LEVE
Lurasidona	NEUTRAL/BAJA	BAJA
Olanzapina	ALTA	ALTA
Paliperidona	MEDIA	LEVE
Quetiapina	MEDIA	MEDIA
Risperidona	MEDIA	MEDIA
Sertindol	MEDIA	LEVE
Sulpirida	BAJA	BAJA
Ziprasidona	NEUTRAL/BAJA	BAJA

\*baja evidencia; modificado de DeHert et al. 2012 (11)

curva de tolerancia oral de la glucosa, diabetes tipo II, cetoacidosis y coma diabético.

- Dislipidemias: hipertrigliceridemia, hipercolesterolemia con bajo colesterol HDL.
- Efectos adversos cardiovasculares: hipertensión arterial, alteraciones vasculares relacionadas con aterosclerosis cardíacas y cerebrales (11).

Las alteraciones metabólicas y de la ganancia de peso difieren según el antipsicótico prescripto. Su frecuencia de aparición, basada en la evidencia, se sintetiza en la Tabla 1.

El 30% de la población general mundial presenta sobrepeso. Los pacientes esquizofrénicos tratados con antipsicóticos tienen entre un 40 y un 60% de obesidad (38). Los pacientes que toman risperidona ganan un promedio de 440 g por semana las primeras seis semanas de tratamiento. Los pacientes que toman olanzapina ganan un 7% de peso corporal en las primeras tres semanas de tratamiento. Tanto la clozapina como la olanzapina son los dos antipsicóticos que mayor aumento de peso producen (4).

Los pacientes que toman antipsicóticos presentan frecuentemente hipertrigliceridemia. La hipertrigliceridemia puede aparecer independientemente de que un paciente tenga obesidad y o intolerancia a la glucosa. La hipertrigliceridemia hay que buscarla siempre cuando se da antipsicóticos, a pesar de que los pacientes no tengan aumento de peso o alteraciones del metabolismo de la glucosa (4,12).

Los pacientes tratados con antipsicóticos presentan mayor tasa de insulino resistencia. Asimismo la tasa de aparición de Diabetes tipo II es del 13% contra un 3% de la población general (12).

La hipertensión arterial aparece en un 27% de los casos, un porcentaje significativamente alto en comparación con el 17% de la población general (12). La clozapina sería por análisis de series de casos publicados, el antipsicótico que más frecuentemente la produciría (11). Conjuntamente con las alteraciones metabólicas, los pacientes tratados con antipsicóticos presentan alteraciones en marcadores proinflamatorios y en los niveles de las adipocinas segregadas por tejido adiposo (siendo leptina, adiponectina y resistina las más significativas). Saprà M. y colaboradores realizaron un estudio

en pacientes con esquizofrenia no diabéticos tratados con antipsicóticos atípicos y hallaron bajos niveles de adiponectina, con altos niveles de marcadores inflamatorios, PCR ultrasensible, altos niveles de leptina, asociados con insulino-resistencia. La disminución de la APN se relaciona con insulino-resistencia y alteración del metabolismo de la glucosa y de los lípidos. La APN promueve la proliferación de células beta del páncreas, la liberación de insulina, activa la recaptación de glucosa por el hígado, la oxidación de ácidos grasos e inhibe la gluconeogénesis. El aumento de la leptina junto con el aumento de la grasa corporal, sobre todo la central, se acompaña con predisposición a las alteraciones metabólicas y al aumento de citoquinas proinflamatorias. La disminución de la APN (hipoadiponectinemia) es un potencial marcador de insulino-resistencia e inflamación en pacientes esquizofrénicos tratados con antipsicóticos (13).

El aumento de peso independientemente disminuye la liberación de APN y los antipsicóticos atípicos sobre todo clozapina y olanzapina generan gran aumento de peso con niveles más bajos de APN que otros antipsicóticos (14).

Habría una respuesta diferencial entre distintos antipsicóticos en relación a la APN, la risperidona la aumentaría con el transcurso del tiempo del tratamiento y la olanzapina la disminuiría, independientemente del índice de masa corporal y de la circunferencia abdominal (15).

La aparición de Síndrome Metabólico en los esquizofrénicos es más alta que en la población general y en el 25% de los casos el Síndrome Metabólico aparece sin estar asociado a sobrepeso (4, 12).

En la población de personas esquizofrénicas tratadas con antipsicóticos, se presenta con mucha frecuencia el síndrome metabólico, lo que constituye un factor predictor de morbilidad y mortalidad, sobre todo de causa cardiovascular (16).

El síndrome metabólico está definido por presentar tres o más de las siguientes características clínicas: adiposidad central o visceral, insulino-resistencia, hipertensión arterial, niveles elevados de triglicéridos y bajos

niveles de colesterol HDL (*High Density Lipoprotein*) En la Tabla 2 se sintetizan los criterios para el diagnóstico de síndrome metabólico según distintos consensos: el de la International Diabetes Federation (IDF) (17), el de la American Heart Association que define el Adult Treatment Panel, ATP III (18) y el ATP III A (19).

En la población general la presencia de síndrome metabólico está asociada con un riesgo relativo cuatro veces mayor de desarrollar diabetes y dos veces mayor de desarrollar enfermedad coronaria, accidente cerebrovascular y mortalidad prematura. La incidencia en la población general es distinta en diferentes países y diferentes grupos étnicos, tomando los parámetros del ATP-III, lo presentan el 18,4% de los hombres y el 14,4% de las mujeres europeos, el 28% de los hombres y el 31,8% de las mujeres asiáticos del sur, el 15,5% de los hombres y el 23,4% de las mujeres africanos y del caribe en Gran Bretaña; el 15% de la población de Taiwán y el 23,7% en los Estados Unidos (16).

El síndrome metabólico es un factor de riesgo alto para desarrollar enfermedad coronaria también en los esquizofrénicos (20).

Mitchell A. J. y colaboradores realizaron un metaanálisis que abarcó 25.697 pacientes esquizofrénicos de 27 países, incluyendo tanto pacientes internados (n=6770) como ambulatorios (n=10680), muestras mixtas de internados y ambulatorios (n=8186) y de primer episodio, naïve de antipsicóticos (n=800). En este metaanálisis el 32.5% de los pacientes presenta síndrome metabólico.

La tasa de aparición de síndrome metabólico en esquizofrénicos no difiere en los distintos países analizados (EE.UU., España, Turquía, Finlandia), como sí difiere en la población general de distintos países. Solamente EE.UU, en la población esquizofrénica, tenía tasas más altas de obesidad, hipertensión y alteraciones del HDL que la de los otros países, pero no en la aparición del síndrome metabólico. Este metaanálisis no encontró diferencias significativas de aparición por sexo (16).

La presión arterial alta, la hipertrigliceridemia, la hiperglucemia, el HDL bajo y la edad mayor a 38 años son marcadores de alta sensibilidad y especificidad para

**Tabla 2.** Definición de Síndrome Metabólico propuesta por distintas Asociaciones y Consensos.

	<b>ATP-III (requiere 3 de 5 ítems)</b>	<b>ATPIII-A (requiere 3 de 5 ítems)</b>	<b>Consenso IDF (requiere circunf. abdominal + 2 ítems)</b>
<b>Circunferencia abdominal</b>	Hombres > 102 cm Mujeres > 88 cm	Hombres > 102 cm Mujeres > 88 cm	Hombres ≥ 94 cm Mujeres ≥ 80 cm
<b>Presión Arterial</b>	≥ 130/ ≥ 85 mmHg	≥ 130/ ≥ 85 mmHg	≥ 130/ ≥ 85 mmHg
<b>Colesterol HDL</b>	Hombres < 40 mg/dl Mujeres < 50 mg/dl	Hombres < 40 mg/dl Mujeres < 50 mg/dl	Hombres < 40 mg/dl Mujeres < 50 mg/dl
<b>Triglicéridos</b>	≥ 150 mg/dl	≥ 150 mg/dl	≥ 150 mg/dl
<b>Glucemia en ayunas</b>	≥ 110 mg/dl	≥ 100 mg/dl	≥ 100 mg/dl

**Referencias:** IDF International Diabetes Federation; ATP Adult Treatment Panel de la American Heart Association.

predecir la aparición del síndrome metabólico en esquizofrénicos, a los que se suma la duración de la enfermedad por más de 7.8 años (16). En este metaanálisis en relación a los antipsicóticos prescritos, la clozapina tuvo una tasa de aparición del 51.9% de los casos, la olanzapina del 28.2%, la risperidona 27.9% y en pacientes no medicados la tasa de síndrome metabólico fue del 20,2%. Los pacientes cursando un primer episodio tienen tasas de aparición más bajas.

Analizando las alteraciones metabólicas en forma independiente el 50% de los pacientes tenía sobrepeso, el 20% hiperglucemia basal, el 40% hipertrigliceridemia y el 40% bajo colesterol HDL (16).

En el estudio abierto CATIE (*Clinical Antipsychotic Trials of Intervention Effectiveness*) en esquizofrenia, se evaluó la aparición de síndrome metabólico en relación al tratamiento antipsicótico, presentando entre un 51 y 54% de las mujeres síndrome metabólico, tomando como parámetro de valoración ATP-IIIa o ATP-III y en el 36 % de los hombres. Tomando solo la circunferencia abdominal el 73.4% de las mujeres y el 36% de los pacientes varones la tenían aumentada (21).

En relación a la población especial de pacientes con esquizofrenia resistente, Stroup y colaboradores estudiaron una cohorte retrospectiva de pacientes asistidos en el U.S. National Medicaid entre 2001 y 2009 tratados con clozapina (N=3123) y la contrastaron con las observaciones realizadas en pacientes que tomaban otros antipsicóticos (N=3123). Los tratados con clozapina presentaron mejores resultados en disminuir la tasa de readmisiones en internación (OddsRatio 0.78), de discontinuación de medicación (OddsRatio 0.60), o la necesidad de agregar otro antipsicótico (OddsRatio 0.76), pero con un significativo incremento de diabetes (OddsRatio 1.63), 2.8% de aparición en los tratados con clozapina contra 1.4% de otros antipsicóticos, hiperlipidemia (OddsRatio 1.40): 12.9% en clozapina contra 8.5 % de otros antipsicóticos (22).

Es interesante remarcar que, a pesar de los mayores efectos adversos metabólicos, la mortalidad por eventos cardiovasculares de la clozapina no difiere de la de la risperidona (23).

### Mecanismos fisiopatológicos de las alteraciones metabólicas producidas por los antipsicóticos en la esquizofrenia

Dentro de los mecanismos fisiopatológicos propuestos, en el control de la lipogénesis se destaca la activación por los antipsicóticos de elementos regulatorios de la expresión genética, como la estimulación de la activación proteolítica del SREBP (*Sterol Regulatory Element Binding Protein*) que pasa del retículo endoplasmático al retículo de Golgi, es clivada a una proteína de 60 kD, lo que le permite pasar al núcleo y activar la expresión de genes que regulan la síntesis de triglicéridos y colesterol (24).

El control de la lipogénesis se realiza en forma diferencial según la activación de los distintos tipos de

SREBP, la activación de SREBP1 estimula la producción de ácidos grasos saturados y monoinsaturados, para luego producir triglicéridos y fosfolípidos, mientras que la activación de SREBP2 estimula la producción de colesterol a través del aumento de la transcripción de las enzimas que los sintetizan (24, 25).

Los antipsicóticos tanto típicos (haloperidol, clorpromazina) como atípicos (risperidona, ziprasidona, olanzapina, clozapina) activan el SREBP en forma dosis y tiempo dependientes a concentraciones terapéuticas de los mismos en cultivos de células de la progenie glial y también en modelos *in vivo* (24). Los antipsicóticos aumentan la síntesis de enzimas a través de la activación del SREBP, claves para la síntesis de colesterol como la 3-hidroximetil-glutaril Coenzima A sintetasa 1 (HMGCS1), y la 3-hidroximetil -glutaril Coenzima A reductasa (HMGCR) y para la síntesis de ácidos grasos como la estearil-Coenzima A desaturasa (SCD) y la ácidos-grasos sintetasa (FASN).

La actividad de la vía SREBP estaría ligada a los efectos adversos metabólicos producidos por los antipsicóticos como así también a la susceptibilidad relacionada a la propia enfermedad esquizofrenia (24, 25).

Otro de los mecanismos involucrados en la activación del SREBP es su falta de inhibición funcional. La AMPK inhibe la activación del SREBP disminuyendo la producción de ácidos grasos y colesterol. Los antipsicóticos inhiben la activación de la AMPK, contrariamente a lo que producen los polifenoles y la metformina que activan la AMPK produciendo su efecto antidiabético, antitriglicéridémico y anticolesterolémico (25, 26).

La clozapina es un antipsicótico utilizado en la esquizofrenia resistente al tratamiento por otros antipsicóticos, siendo el más eficaz en estos casos. Lamentablemente, presenta severas alteraciones metabólicas: aumenta la trigliceridemia en forma tiempo-dependiente no solo a través del aumento de la expresión de SREBP, sino también de la disminución de la expresión de la LPL en forma dosis dependiente, lo que lleva no solo a un aumento de la síntesis, sino también a una disminución del *clearance* de los triglicéridos (25, 27).

La alteración de las citoquinas inflamatorias y las adipocinas están vinculadas a los efectos metabólicos producidos por la clozapina. Klemettilä y colaboradores estudiaron 190 esquizofrénicos resistentes tratados con clozapina y corroboraron la alta comorbilidad con síndrome metabólico en esta condición. Los pacientes presentaban un elevado perfil pro inflamatorio con alto PCR, niveles altos del antagonista del receptor IL 1 (IL 1-Ra) y niveles bajos de APN. Los niveles elevados de IL1-Ra se correlacionaron positivamente con insulino-resistencia, obesidad e hipertrigliceridemia. La hipoadectinemia se asoció a hipertrigliceridemia, bajo HDL y alta glucemia (28).

Otro de los mecanismos posibles de la hipertrigliceridemia está vinculado con el aumento de la secreción de insulina asociada a la resistencia a la insulina. La insulina empeora las alteraciones metabólicas. Fisiológicamente, la insulina inhibe la secreción de la

ApoB (Apolipoproteína B), que es la principal proteína componente del VLDL, tanto promoviendo su degradación como inhibiendo su síntesis. Asimismo la insulina activa la transcripción de SREB1 aumentando la producción de ácidos grasos y colesterol. En la insulino-resistencia la insulina falla en la capacidad de inhibir la secreción de ApoB, pero mantiene la capacidad de estimular SREB1. Además, la insulina estimula el clearance de triglicéridos, aumentando la actividad y síntesis de LPL. En la insulino-resistencia hay una disminución de la actividad de la LPL y de la producción del ARN mensajero de LPL, disminuyendo el *clearance* de triglicéridos, siendo ésta una doble vía por la que la resistencia a la insulina genera hipertrigliceridemia (25).

Un mecanismo a tener en cuenta es el efecto de distintos antipsicóticos en distintos polimorfismos genéticos de la ApoA (Apolipoproteína A) que actúan sobre la LPL aumentando la producción de triglicéridos. Fisiológicamente la ApoA5 estimula la LPL disminuyendo la producción de triglicéridos, en cambio la ApoC3 inhibe la LPL produciendo un efecto contrario.

La risperidona actúa sobre polimorfismos de la ApoA5, y la clozapina actúa sobre polimorfismos de la ApoC3 cuando estos se expresan produciendo ambos un aumento de la trigliceridemia (25).

### **Asociación entre respuesta o efectividad antipsicótica y aparición de alteraciones metabólicas**

Tanto los antipsicóticos de primera como los de segunda generación producen alteraciones metabólicas (39).

La clozapina, la olanzapina y la amisulpirida serían las drogas más eficaces comparadas con otras de primera y de segunda generación para el tratamiento de la esquizofrenia (40). Se ha postulado una correlación positiva entre la presencia de los efectos adversos metabólicos de los antipsicóticos y la mejoría clínica, sobre todo con los antipsicóticos más eficaces, con la excepción de la amisulpirida (30, 39, 40).

Sharma E. y sus colaboradores en su evaluación sistemática estudiaron la correlación entre la respuesta antipsicótica, y la producción de alteraciones metabólicas. La correlación de mejoría clínica, medida en disminución sintomática de la BPRS fue reportada para la clorpromazina y otros antipsicóticos, pero sobre todo con olanzapina y clozapina. La rápida ganancia de peso mayor o igual al 7% del peso corporal fue correlacionada con una disminución de más de 18 puntos en la BPRS en 6 semanas. Una marcada ganancia de peso y de triglicéridos en las primeras dos semanas de tratamiento antipsicótico se correlacionó con un aumento de peso a largo plazo. Una menor edad de inicio de la enfermedad y un índice de masa corporal bajo al comienzo del tratamiento predijeron a su vez mayor ganancia de peso en el mediano plazo (4).

En un estudio randomizado doble ciego multicéntrico, Ascher-Svanum H. y colaboradores compararon la respuesta terapéutica aguda (6 semanas) a haloperidol

y olanzapina a través de los cambios en la BPRS y su asociación con la ganancia de peso. El ensayo incluyó a 1296 mujeres y 700 hombres. Los autores consideraron "respuesta" a una disminución de al menos un 20% en la BPRS. Ambos antipsicóticos se asociaron a aumento de peso y se observó una relación positiva entre la mejoría clínica tanto en las dimensiones positiva como negativa y el cambio ponderal. Resulta interesante señalar que otras dimensiones que formaron parte de la evaluación también acompañaron la ganancia de peso y la disminución de la BPRS: la sintomatología depresiva medida con la *Montgomery Asberg Depression Rating Scale* (MADRS), el funcionamiento social y la actividad física. El 75% de los pacientes que aumentaron de peso respondieron a tratamiento y solo un 50% de los que perdieron peso respondieron al tratamiento, tanto con el haloperidol como con la olanzapina. En este estudio no hubo diferencias por género ni para la respuesta clínica ni para las alteraciones metabólicas. Sí se evidenció mejor respuesta terapéutica con la olanzapina en relación con una mayor ganancia de peso (29).

La clozapina produce una significativa ganancia de peso en un 75% los respondedores y entre los pacientes sin aumento de peso solo tendrían un 50% de respuesta (4). La tasa de ganancia de peso con clozapina es mayor en las primeras 6 semanas y luego es más lenta. El incremento de peso de las primeras seis semanas es equivalente en magnitud al que se produce luego entre la 6ta semana y los 6 meses de tratamiento (30). La ventana temporal de aparición de los efectos metabólicos descriptos y su continuación en el tiempo de tratamiento, tiene una fuerte correlación con la aparición de la respuesta terapéutica. Según se desprende de distintos metaanálisis que incluyeron estudios controlados randomizados, y prospectivos al año del tratamiento, tanto con antipsicóticos típicos como atípicos, en pacientes de primer episodio y multiepisodio medidos en cambios de escalas de evaluación BPRS o PANSS, tomando como corte de respuesta la disminución del 20% de las mismas, la mayor intensidad de la respuesta se produce en la primera semana de tratamiento y la magnitud del cambio en las primeras 4 semanas es mayor que la que se produce entre la cuarta semana de tratamiento y el año. El comienzo de acción de la clozapina muchas veces se vería retardado debido a su lenta titulación al comienzo del tratamiento (31, 32, 33).

En relación al perfil de cambios lipídicos producidos por la respuesta aguda de los antipsicóticos, Kaddurah-Daouk R. y colaboradores llevaron adelante un estudio que incluyó 50 pacientes esquizofrénicos reinternados con tres semanas libres de tratamiento antipsicótico. Los participantes fueron separados en tres grupos tratados cada uno de ellos con diferentes drogas: olanzapina, risperidona y aripiprazol, todas a dosis terapéuticas. Se evaluó el efecto metabólico antes y después del tratamiento, y se incluyó asimismo un grupo de voluntarios sanos apareados por edad, índice de masa corporal y estatus de fumador. Evaluado el lipidograma en más de 50 tipos de lípidos, la olanzapina y la risperidona presentaron muchas

más alteraciones que el aripiprazol, con aumento de los triglicéridos y disminución de los ácidos grasos libres y puntaje en la escala CGI. Solo la Fosfatidiletanolamina asociada con ácidos grasos poliinsaturados (PE-PUFAs) tuvo un aumento significativo con los tres antipsicóticos, ligado a la respuesta terapéutica (34).

La clozapina en corteza prefrontal tendría una acción diferencial en relación a otros antipsicóticos porque activa la AMPK actuando sobre el metabolismo lipídico, inhibe la Acetil-CoA carboxilasa que a su vez inhibe la producción de triglicéridos y fosfolípidos, y activa la carnitina-palmitoil-transferasa produciendo beta oxidación de ácidos grasos de cadena larga. La AMPK tiene un efecto regulador del neurodesarrollo, modulador de la neuroplasticidad y neuroprotector después de la isquemia cerebral (35). Estos efectos, se ha propuesto, podrían también explicar las relaciones entre mejoría clínica y cambios metabólicos inducidos por la clozapina (35).

El antagonismo del receptor dopaminérgico D2 es la

vía común para varios antipsicóticos (36, 41). El antagonismo de los antipsicóticos del receptor dopaminérgico D2 genera un aumento de la actividad de Akt, que por fosforilación inhibe a la GSK 3 $\beta$  (Glucógeno Sintetasa Kinasa 3 $\beta$ ), lo que activa vías antiapoptóticas y neuroprotectoras.

Uno de los posibles mecanismos de vinculación entre los efectos metabólicos y la eficacia antipsicótica es la magnitud en la inhibición de la GSK3 $\beta$  por los antipsicóticos. Las drogas que más inhiben esta enzima, de gran importancia en el balance apoptótico- antiapoptótico y neuroplástico y que regula más de cincuenta vías metabólicas, son a su vez los antipsicóticos más efectivos y que producen más efectos adversos metabólicos. De hecho, el antipsicótico que más inhibe GSK3 $\beta$  es la clozapina, seguida por la olanzapina y luego por la risperidona, que presenta igual magnitud que la quetiapina y luego por la ziprasidona (36). También la GSK3 $\beta$  es inhibida en menor medida por antipsicóticos típicos como el haloperidol.

**Tabla 3.** Relación entre magnitud de inhibición de GSK3 $\beta$  y eficacia antipsicótica.

Medidas clínicas y bioquímicas	Comparación entre ATPs atípicos
Efectividad	CLZ > OLP $\geq$ RPD = QTP = ZIP = ARI = HLP
Magnitud de alteraciones metabólicas	CLZ $\geq$ OLP > RPD = QTP $\geq$ ZIP = ARI = HLP
Magnitud de efectos en GSK3 $\beta$	CLZ = OLP > RPD = QTP $\geq$ ZIP > HLP

**Referencias:** CLZ = clozapina, OLP = olanzapina, RPD = risperidona, QTP = quetiapina, ZIP = ziprasidona, ARI = aripiprazol, HLP = haloperidol. Modificado de Girgis RR y cols. (22, 37).

## Conclusiones

Las personas con esquizofrenia presentan una predisposición a desarrollar alteraciones del metabolismo de la glucosa, obesidad central, insulino-resistencia, diabetes tipo II ligado a aumento de citoquinas proinflamatorias, corticoide y ACTH. Estas alteraciones se han descripto también en pacientes naïve de antipsicóticos y en sus parientes de primer grado no esquizofrénicos.

Los antipsicóticos tanto típicos como atípicos activan vías metabólicas que empeoran la condición metabólica desencadenando síndrome metabólico y sus enfermedades asociadas. Debe tenerse en cuenta la aparición de hipertrigliceridemia y alteraciones del metabolismo de la glucosa en el 25% de los casos que desarrollan síndrome metabólico sin sobrepeso.

Esto nos obliga a los psiquiatras a estar atentos a la aparición de estos efectos metabólicos (a pesar de que no haya sobrepeso y especialmente cuando hay sobrepeso y/o aumento de la circunferencia abdominal), a tomar medidas de prevención e higiénico-dietéticas, de

elección de antipsicóticos dentro de la posibilidad del cuadro clínico, que presenten menos efectos adversos metabólicos.

Asimismo habría una significativa relación entre la aparición de alteraciones metabólicas y la respuesta antipsicótica, vinculada con el bloqueo del receptor dopaminérgico D2 y la inhibición de la GSK3 $\beta$ , con su concomitante efecto antiapoptótico en sistema nervioso central.

Esto abre una perspectiva en relación a la comprensión de los mecanismos fisiopatológicos puestos en juego y a la apertura de nuevas investigaciones que vinculen estos fenómenos para disponer de mejores herramientas terapéuticas para el tratamiento de esta compleja y sistémica enfermedad que es la esquizofrenia.

## Agradecimientos

Este trabajo fue parcialmente financiado con los subsidios UBACYT 2014-2017 #20020130100148BA y PIP 11220130100266CO (CONICET). ■

## Referencias bibliográficas

- Leucht S, Burkard T, Henderson J, Maj M, Sartorius N. Physical illness and schizophrenia: A review of the literature. *Acta Psychiatrica Scandinavica* 2007 116(5), 317–333.
- Vancampfort D, Probst M, Scheewe T, DeHerdt A, Sweers K, Knapen J, Winkel R, DeHert M. Relationships between physical fitness, physical activity, smoking and metabolic and mental health parameters in people with schizophrenia. *Psychiatry Research* 2013 (2017): 23-32.
- Spelman LM, Walsh PI, Sharifi N, Collins P, JH Thakore. Impaired glucose tolerance in first-episode drug-naïve patients with schizophrenia; *Diabet. Med.* 2007 24, 481–485.
- Sharma E, Rao NP, Venkatasubramanian G. Association between antipsychotic-induced metabolic side-effects and clinical improvement: A review on the Evidence for “metabolic threshold.” *Asian Journal of Psychiatry* 2014, 8(1), 12–21.
- Song X, Fan X, Song X, Zhang J, Zhang W, Li X, Gao J, Harrington A, Ziedonis D. Elevated levels of adiponectin and other cytokines in drug naïve, first episode schizophrenia patients with normal weight. *Schizophrenia Research* 2013, 269–273.
- Thakore JH, Mann JN, Vlahos I, Martin A, Reznick R. Increased visceral fat distribution in drug-naïve and drug-free patients with schizophrenia. *International Journal of Obesity* 2002, 26, 137-141.
- Ottoson M, Vikman-Adolfson K, Enerback S, Olivecrona G, Bjorntorp P. The effects of cortisol on the regulation of lipoproteinlipase activity in human adipose tissue. *J Clin Endocrinol Metab* 1994; 79: 820 – 825.
- Leonard BE, Schwarz M, Myint AM. The metabolic syndrome in schizophrenia: is inflammation a contributing cause? *J Psychopharmacol* 2012. DOI: 10.1177/0269881111431622
- Kong AP, Chan NN, Chan JC. The role of adipocytokines and neurohormonal dysregulation in metabolic syndrome. *Curr. Diabetes Rev* 2006, 2, 397–407.
- Li FY, Cheng KK, Lam KS, Vanhoutte PM, Xu A. Cross-talk between adipose tissue and vasculature: role of adiponectin. *Acta Physiol* 2011; 203, 167–180.
- De Hert M, Detraux J, van Winkel R, Yu W, Correll CU. Metabolic and cardiovascular adverse effects associated with antipsychotic drugs. *Nature reviews, Endocrinology* 2012; 8, p 114-126.
- Lett T, Wallace TJ, Chowdhury NI, Tiwari K, Kennedy JL, Müller DJ. Pharmacogenetics of antipsychotic-induced weight gain: review and clinical implications. *Molecular Psychiatry* 2012, 17(3), 242–266.
- Sapra M, Lawson D, Iranmanesh A, Varma A. Adiposity-independent hypo adiponectinemia as a potential marker of insulin resistance and inflammation in schizophrenia patients treated with second generation antipsychotics. *Schizophrenia Research* 2016; 174(1–3), 132–136. <http://doi.org/10.1016/j.schres.2016.04.051>
- Richards A, Hickman IJ, Wang AY, Jones AL, Newell F, Mowry BJ, Whitehead JP, Prins JB, Macdonald GA. Olanzapine treatment is associated with reduced high molecular weight adiponectin in serum: a potential mechanism for olanzapine-induced insulin resistance in patients with schizophrenia. *J Clin Psychopharmacol* 2006, 26 (3), 232–237
- Wampers M, Hanssens L, van Winkel R, Heald A, Collette J, Peuskens J, Reginster JY, Scheen A, De Hert M. Differential effects of olanzapine and risperidone on plasma adiponectin levels over time: results from a 3-month prospective open-label study. *Eur Neuropsychopharmacol* 2012, 22 (1), 17–26.
- Mitchell AJ et al. Prevalence of Metabolic Abnormalities in Schizophrenia and Related Disorders: Meta-Analysis; *Schizophrenia Bulletin* 2013, vol. 39 no. 2 pp. 306–318.
- Alberti KG, Zimmet P, Shaw J. Metabolic syndrome -a new world-wide definition. A consensus statement from the International Diabetes Federation. *Diabetic Med.* 2006; 23:469–480.
- Expert Panel on Detection and Evaluation of Treatment of High Blood Cholesterol in Adults. Executive summary of the third report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) expert panel on detection, evaluation and treatment of high blood cholesterol in adults (Adult Treatment Panel III). *JAMA.* 2001; 285:2486–2497.
- Grundy SM, Cleeman JI, Daniels SR, et al. Diagnosis and management of the metabolic syndrome: an American Heart Association/ National Heart, Lung, and Blood Institute Scientific Statement. *Circulation.* 2005; 112:2735–2752.
- Correll CU, Frederickson AM, Kane JM, Manu P. Metabolic syndrome and the risk of coronary heart disease in 367 patients treated with second-generation antipsychotic drugs. *J Clin Psychiatry.* 2006;67:575–583.
- McEvoy JP, Meyer JM, Goff DC, Nasrallah HA, Davis SM, Sullivan L, Meltzer HY, Hsiao J, Scott Stroup T, Lieberman JA. Prevalence of the metabolic syndrome in patients with schizophrenia: baseline results from the Clinical Antipsychotic Trials of Intervention Effectiveness (CATIE) schizophrenia trial and comparison with national estimates from NHANES III. *Schizophr Res.* 2005;80(1):19-32.
- Stroup TS, Gerhard T, Crystal S, Huang C, Olfson M, Comparative Effectiveness of Clozapine and Standard Antipsychotic Treatment in Adults With Schizophrenia. *Am J Psychiatry.* 2016; 173:166–173.
- Kelly DL, McMahon RP, Liu F, Love RC, Wehring H, Cheol Shim J, Conley RR. Cardiovascular Disease Mortality in Chronic Schizophrenia Patients Treated with Clozapine. *J Clin Psychiatry.* 2010; 71(3): 304–311.
- Ferno J, Skrede S, Vik-Mo AO, Jassim G, Le Hellard S, Steen V. Lipogenic effects of psychotropic drugs: focus on the SREBP system. *M. Frontiers in Bioscience.* 2011, 1,16, 49-60.
- Yan H, Chen JD, Zheng XY. Potential mechanisms of atypical antipsychotic-induced hypertriglyceridemia. *Psychopharmacology.* 2013, 229(1), 1–7.
- Li Y, Xu S, Mihaylova M, Zang M, et al. AMPK Phosphorylates and Inhibits SREBP Activity to Attenuate Hepatic Steatosis and Atherosclerosis in Diet-induced Insulin Resistant Mice. *Cell Metab.* 2011; 13(4): 376–388.
- Yang Z, Yin JY, Gong ZC, Huang Q, Chen H, Zhang W, Zhou HH, Liu ZQ. Evidence for an effect of clozapine on the regulation of fat-cell derived factors. *Clin Chim Acta.* 2009 408:98–104.
- Klemettilä JP, Kampman O, Viikki MM, Moilanen E, Leinonen E. Cytokine and adipokine alterations in patients with schizophrenia treated with clozapine. *Psychiatry Research.* 2014; 218(3), 277–283.
- Ascher-Svanum H, Stensland M, Zhao Z, Kinon B J. Acute weight gain, gender, and therapeutic response to antipsychotics in the treatment of patients with schizophrenia. *BMC Psychiatry.* 2005, 5:3.
- Meltzer HY, Perry E, Jayathilake K. Clozapine-induced weight gain predicts improvement in psychopathology. *Schizophr Res* 2003, 59:19-27.



31. Agid O, Kapur S, Arenovich T, Zipursky RB. Delayed-onset hipótesis of antipsychotic action- A hypothesis tested and rejected. *Archives of General Psychiatry* 2003, 60, 1228-1235.
32. Leuch S, Busch R, Hamman J, Kissling W & Kane JM. Early onset of antipsychotic drug action: a hypothesis tested, confirmed and extended. *Biological Psychiatry*, 2005 a, 57, 1543-1549
33. Correl CU, Malhotra AK, Kaushik S, Mc Meniman M, Kane JM. *American Journal of Psychiatry* 2003,160, 2063-2065.
34. Kaddurah-Daouk R, McEvoy J, Baillie RA, Lee D, Yao JK, Doraiswamy PM, Krishnan KR. Metabolomic mapping of atypical antipsychotic effects in schizophrenia. *Molecular Psychiatry* 2007, 12, 934-945.
35. Kim MK, Kim SH, Yu HS, Park HG, Kang UG, Ahn YM, Kim YS. The effect of clozapine on the AMPKACCCPT1 pathway in the rat frontal cortex. *International Journal of Neuropsychopharmacology* 2012, Vol 15: 07, 907-917.
36. Girgis R, Javitch JA, Lieberman JL. Antipsychotic drug mechanisms: links between therapeutic effects, metabolic side effects and the insulin signaling pathway. *Molecular Psychiatry* 2008, 13, 918-92.
37. Ursa NM, Snydera JC, Jacobsena JP, Petersona SM, Caron MG. Deletion of GSK3 $\beta$  in D2R-expressing neurons reveals distinct roles for  $\beta$ -arrestinsignaling in antipsychotic and lithium action; *PNAS* 2012, vol. 109, no. 50. p 20732-20737.
38. Allison DB, Mentore JL, Heo M, Chandler LP, Cappelleri JC, Infante MC, Weiden PJ. Antipsychotic-induced weight gain: a comprehensive research synthesis. *Am J Psychiatry* 1999, 156, 1686-1696.
39. Leucht S, Cipriani A, Spineli L, Mavridis D, Orey D, Richter F, Samara M, Barbui C, Engel RR, Geddes JR, Kissling W, Stapf MP, Lassig B, Salanti G, Davis JM. Comparative efficacy and tolerability of 15 antipsychotic drugs in schizophrenia: a multiple-treatments meta-analysis. *Lancet* 2013; 382, 951-962.
40. Bai YM, Lin CC, Chen JY, Lin CY, Su TP, Chou P. Association of initial antipsychotic response to clozapine and long-term weight gain. *Am J Psychiatry* 2006, 163, 1276-1279.
41. Patil ST, Zhang L, Martenyi F, Lowe SL, Jackson KA, Andreev BV et al. Activation of mGlu2/3 receptors as a new approach to treat schizophrenia: a randomized Phase 2 clinical trial. *Nat Med.* 2007; 13: 1102-1107.