



Jornada Científica de Farmacología y Salud

Antipsicóticos atípicos en pacientes con afecciones psiquiátricas y diabetes mellitus asociada.

Atypical antipsychotics in patients psychiatric with diabetes mellitus associate.

Dra. Vivian Molina Hechavarría, ¹ Dr. Manuel de Jesús Linares Despaigne, ² Dra. María Mercedes Arrate Negret ³

1. Especialista de 1er grado en Medicina Interna. Máster en Urgencias médicas. Profesora Auxiliar. Investigador Agregado. Centro de trabajo: Universidad de Ciencias Médicas de Santiago de Cuba. Facultad de Medicina No. 2. Provincia: Santiago de Cuba. País: Cuba. Correo: vivian.molina@infomed.sld.cu. ORCID: 0000-0003-3710-0745
2. Especialista de 1er grado en Medicina Interna y 2do grado en Medicina General Integral. Máster en Urgencias médicas. Profesor Auxiliar. Investigador Auxiliar. Centro de trabajo: Policlínico Municipal. Provincia: Santiago de Cuba. País: Cuba. ORCID: 0000-0002-3774-9708
3. Especialista de 1er grado en Ginecobstetricia y 2do grado en Medicina General Integral. Máster en Atención integral a la mujer. Profesora Auxiliar. Investigador Auxiliar. Centro de trabajo: Policlínico Municipal. Provincia: Santiago de Cuba. País: Cuba. ORCID: 0000-0003-3291-9540

RESUMEN

En las enfermedades psiquiátricas se emplean los antipsicóticos atípicos como una alternativa de tratamiento; los que tienen mayor eficacia y menor tendencia a producir síntomas extrapiramidales pero se han descrito otros efectos, principalmente en la esfera metabólica. Por tal motivo se realizó un estudio descriptivo, longitudinal, prospectivo en 197 pacientes psiquiátricos con diabetes mellitus asociada, ingresados en el servicio de Medicina Interna del Hospital

Psiquiátrico "Gustavo Machín", desde marzo/2004 hasta marzo/2014; con el objetivo de evaluar el empleo de los antipsicóticos atípicos en pacientes psiquiátricos con diabetes mellitus asociada. Dentro de los principales resultados, se obtuvo un predominio del sexo masculino, los adultos mayores y la diabetes mellitus tipo 2, así como la esquizofrenia paranoide. Los antipsicóticos atípicos empleados fueron Risperidona y Olanzapina y con ellos se observó un incremento de la glucemia a las 6 y 12 semanas después de iniciado el tratamiento y la mayoría de los pacientes a quienes se les suspendió la terapia, 6 semanas después, presentaron cifras de glucemia normal. Hubo un incremento del peso de los pacientes al segundo y tercer pesaje mientras que en la cuarta determinación hubo un descenso del mismo. Se considera que es necesario evaluar al paciente de forma integral, teniendo en cuenta la presencia de factores de riesgo, comorbilidades u otras situaciones que permitan definir una conducta terapéutica adecuada e individualizada.

Palabras clave: Antipsicóticos atípicos, enfermedad psiquiátrica, diabetes mellitus, glucemia, aumento de peso.

ABSTRACT

The psychiatric illnesses use like a treatment alternative the atypical antipsychotics; which have bigger effectiveness and smaller tendency to produce extrapyramidal symptoms but other effects have been described, mainly in the metabolic sphere. For such a reason it was carried out a descriptive, longitudinal prospective study, in 197 psychiatric patients with diabetes mellitus associate, entered in the service of Internal Medicine of the Psychiatric Hospital "Gustavo Machín", from March/2004 until March/2014; with the objective of evaluating the employment of the atypical antipsychotics in patients psychiatric with diabetes mellitus associate. Inside the main results, it was obtained a prevalence of the masculine sex and the biggest adults as well as the diabetes mellitus type 2 and the paranoid schizophrenia. The antipsychotics atypical employees was Risperidone and Olanzapine and with them an increment was observed from the blood glucose to the 6 and 12 weeks after initiate the treatment and most of the patients to which were suspended the therapy, 6 weeks later they presented figures of normal blood glucose. There was an increment of the weight from the patients to the second and third weighing while in the fourth determination there was a descent of the same one. We consider that it is necessary to evaluate the patient in an integral way, keeping in mind the presence of

factors of risk, co-morbidity or other situations that allow defining an appropriate and individualized therapeutic behavior.

Key words: Atypical antipsychotics, psychiatric illness, diabetes mellitus, glyceemic, increase of weight.

INTRODUCCIÓN

Las enfermedades psiquiátricas comprenden un extenso grupo de entidades, de ellas las psicosis muestran una elevada incidencia y prevalencia. Se considera representan el 11 % de todas las enfermedades en el mundo y suponen el 40 % de las enfermedades crónicas. La esquizofrenia se calcula que afecta de 3-4 personas por 1000 habitantes de la población global y desde 1996 se encuentra incluida en la lista de las diez causas más importantes de enfermedad y muerte en el mundo, con una prevalencia mundial que oscila entre 0,5 y 1,5 %, con escasas variaciones entre los países. En la segunda década del presente siglo se estimó que a nivel global la esquizofrenia está presente en más de 22.5 millones de personas. En Cuba la prevalencia es de 1,2 %; con un estimado de 380 000 pacientes diagnosticados con esquizofrenia y ocasiona en el país el 32 % del total de los años de vida perdidos por discapacidad, el 1,7 % como porcentaje de la discapacidad total y el 0,06 % de todas las muertes. ⁽¹⁻⁷⁾

Estas entidades disponen de un amplio arsenal terapéutico donde se incluyen los antipsicóticos; los que constituyen una opción terapéutica efectiva y la primera línea de tratamiento para la esquizofrenia y otras condiciones clínicas como la demencia y el trastorno bipolar. ⁽⁸⁾

Estos fármacos se clasifican como antipsicóticos convencionales o de primera generación y antipsicóticos atípicos o de segunda generación, estos últimos fueron desarrollados para el tratamiento de los diversos trastornos psicóticos y otros procesos relacionados, y constituyen un grupo de gran importancia cuyo mecanismo de acción se sustenta en la hipótesis serotonina-dopamina; esta teoría del antagonismo serotoninérgico - dopaminérgico propone un nivel superior de afinidad del fármaco por el receptor 5-HT_{2A} serotoninérgico, asociado a la afinidad por el receptor D₂ dopaminérgico a lo cual se le atribuye la "atipicidad" de estos medicamentos. ⁽⁹⁾

La afinidad que tienen estos fármacos por diversos receptores en el organismo le permiten tener mayor eficacia sobre los síntomas positivos de la enfermedad tales como las alteraciones de la percepción, el pensamiento, el afecto y el

comportamiento así como, sobre los síntomas negativos como apatía, abulia, ansiedad, retraimiento social y déficit cognitivo; además suele producir menos efectos extrapiramidales. ⁽¹⁰⁻¹³⁾

Con el surgimiento de los antipsicóticos atípicos se ha logrado ampliar la gama de posibilidades terapéuticas así como una mejor calidad de vida de los pacientes, ya que estos psicofármacos ofrecen la misma eficacia que los antipsicóticos convencionales, pero su principal ventaja se debe a su perfil de seguridad debido a que presentan una menor incidencia de efectos extrapiramidales y discinesia tardía, no obstante, han aparecido otros efectos que menoscaban la condición física general del paciente, entre ellos se pueden citar los eventos cardiovasculares, la sedación, trastornos hematológicos y alteraciones metabólicas. ^(11, 14)

En relación con los trastornos metabólicos que pueden ocasionar estos psicofármacos se encuentran efectos tan importantes como el aumento de peso, resistencia a la insulina, hiperglucemia, diabetes y dislipidemias relacionadas con el perfil aterogénico. ⁽¹⁵⁾

Por lo que el tratamiento de los pacientes con enfermedad psiquiátrica debe ser individualizado y hay que tener en cuenta aspectos esenciales como la respuesta a los antipsicóticos convencionales, edad del paciente, constitución física, comorbilidades e incluso la disponibilidad del fármaco; lo que hace necesario conocer el efecto de este grupo farmacológico en pacientes con alguna comorbilidad como la Diabetes Mellitus (DM) motivo por el cual nos trazamos como **objetivo** evaluar el efecto de los antipsicóticos atípicos sobre el control metabólico en pacientes con afecciones psiquiátricas y Diabetes Mellitus.

MÉTODO

En el presente estudio se tuvieron en cuenta los principios éticos de autonomía, beneficencia, no maleficencia, justicia, y el consentimiento informado por medio del cual se les explicó a familiares y pacientes en qué consistía la investigación y fue aprobado por el Consejo Científico de la institución participante. La investigación se realizó conforme a los principios de la ética médica, a las normas éticas institucionales y nacionales vigentes y a los principios de la Declaración de Helsinki". Se realizó un estudio descriptivo, longitudinal, prospectivo en 197 pacientes psiquiátricos con DM asociada, ingresados en el servicio de medicina del Hospital Psiquiátrico Provincial "Comandante Gustavo Machín Hoed de Beche" en un período

de 10 años, desde el 1 de marzo de 2004 hasta el 31 de marzo de 2014; a quienes se les prescribió tratamiento con antipsicóticos atípicos basados en criterios médico, según la enfermedad psiquiátrica y el estado mental del paciente al momento del ingreso e indicados por el especialista en psiquiatría del servicio. Las variables que se analizaron fueron edad, sexo, tipo de DM, enfermedad psiquiátrica, glucemia; que se clasificó en baja cuando ésta se halló en niveles inferiores de 2,9 mmol/L; aceptable entre 3,0 – 6,9 mmol/L, teniendo en cuenta que estos valores son considerados aceptables para el control metabólico de los pacientes diabéticos; y alta cuando se halló entre 7 – 13,8 mmol/L. ⁽¹⁶⁾ Otra variable estudiada fue el peso de los pacientes en kilogramo (kg). Estas dos últimas variables; la glucemia y el peso; se determinaron en 4 ocasiones; antes del tratamiento con los psicofármacos, a las 6 y 12 semanas de iniciado el tratamiento y la última determinación se realizó 6 semanas después en aquellos pacientes en quienes se suspendió el tratamiento. Para el estudio de las variables cualitativas se empleó como medida de resumen el porcentaje y para la asociación entre estas, se utilizó el estadístico chi-cuadrado. Para las variables cuantitativas se aplicó como medida de resumen la media y se calculó la varianza, la desviación estándar y el coeficiente de variación.

Criterios de inclusión:

- Paciente psiquiátrico con DM asociada.
- Consentimiento de la familia (tutor) a participar en el estudio.
- Ingreso hospitalario por periodo no menor de 24 semanas.

Criterios de exclusión:

- Aparición de complicaciones: Cetoacidosis diabética y ataque epiléptico.

RESULTADOS

En la tabla 1 se muestra que hubo un predominio del sexo masculino con un 58,9 % con 116 pacientes, así como los adultos mayores con 105 pacientes (53,2 %), sin diferencias significativas en ambos sexos en este grupo de edad ($p < 0,05$).

Tabla 1: Pacientes con afecciones psiquiátricas y diabetes mellitus asociada según edad y sexo. Servicio de Medicina. Hospital “Cdte Gustavo Machín”. Marzo/2004 – marzo/2014

Grupo de edad	Sexo		Total
	Masculino	Femenino	

	No.	%*	No.	%*	No.	%
< 30 años	12	10,3	10	12,4	22	11,2
30 – 44 años	17	14,7	9	11,1	26	13,3
45 – 59 años	33	28,4	11	13,6	44	22,3
≥ 60 años	54	46,6	51	62,9	105	53,2
Total	116	100,0	81	100,0	197	100,0
	♂	58,9	♀	41,1		

Fuente: Planilla de vaciamiento. (**)

* El por ciento se tomó en base a cada sexo

La DM tipo 2 estuvo presente en el 91,8 % de los casos mientras que la enfermedad psiquiátrica más frecuente fue la esquizofrenia paranoide con 142 pacientes para un 72,1 %, seguida por la Psicosis en epilepsia con 47 pacientes (23,8 %). El análisis estadístico demostró que no existe correlación entre las enfermedades psiquiátricas y la DM ($p < 0,05$).

Tabla 2: Pacientes según tipo de diabetes mellitus y enfermedad psiquiátrica

Tipo de Diabetes Mellitus	Enfermedad psiquiátrica						Total	
	E. Paranoide		Psicosis en epilepsia		Psicosis en R. mental		No.	%
	No.	%*	No.	%*	No.	%*		
DM tipo 1	11	7,7	4	8,5	1	12,1	16	8,2
DM tipo 2	131	92,3	43	91,5	7	87,5	181	91,8
Total	142	100,0	47	100,0	8	100,0	197	100,0

Fuente: ** 72,1 23,8 4,1

* El por ciento se tomó en base a cada enfermedad.

Los antipsicóticos atípicos empleados en el estudio fueron la Risperidona en 92 casos con 46,8 % y la Olanzapina en 105 pacientes para el 53,2 %. (Tabla 3)

Se observó un incremento progresivo de la glucemia en la segunda y tercera determinación, es decir, a las 6 y 12 semanas después de iniciado el tratamiento en 155 (78,7 %) y 167 pacientes (84,8 %) respectivamente, con la utilización de ambos fármacos; sin embargo el incremento de la glucemia se observó con más frecuencia en los pacientes que se les administró Olanzapina con 87 casos para un 44,2 %, en la segunda determinación y 93 enfermos (47,2 %); correspondiente a la tercera determinación; además se comprobó que de los 63 pacientes a quienes se les

suspendió el tratamiento 6 semanas después, 49 de ellos presentaron cifras de glucemia dentro de valores aceptable. Al realizar el análisis estadístico se demostró que existe relación entre los fármacos y el nivel de glucemia ($p < 0,05$) y χ^2 de 7,64.

Tabla 3: Pacientes según glucemia, momento del estudio y antipsicóticos atípicos

Glucemia	Momento del estudio															
	Primera (n=197)				Segunda (n=197)				Tercera (n=197)				Cuarta (n=63)			
	Risperidon a n=92		Olanzapin a n=105		Risperidon a n=92		Olanzapin a n=105		Risperidon a n=92		Olanzapin a n=105		Risperidon a n=21		Olanzapin a n=42	
	No	%*	No	%*												
Baja	4	2,1	2	1,0	1	0,5	2	1,0	5	2,5	3	1,5	-	-	2	3,2
Aceptable	79	40,1	96	48,7	23	11,7	16	8,1	13	6,6	9	4,6	17	27,0	32	50,8
Alta	9	4,6	7	3,5	68	34,5	87	44,2	74	37,6	93	47,2	4	6,3	8	12,7

Fuente: (1)

Hubo un incremento del peso de los pacientes en ambos sexos en correspondencia con la segunda y tercera determinación del parámetro (Tabla 4); con el empleo de la Risperidona se halló un aumento del peso promedio en el sexo masculino de 5,8 y 8,0 Kg y en el sexo femenino de 3,6 y 7,8 Kg en el segundo y tercer pesaje respectivamente, en relación al peso promedio inicial. En los pacientes a quienes se les administró Olanzapina se comprobó también una elevación del peso promedio; en los hombres se halló un incremento de 9,6 y 17,8 kg en el primer y segundo pesaje respectivamente y en el sexo femenino se observó un aumento de 6,0 y 10,1 kg en la segunda y tercera determinación del peso, demostrando que la Olanzapina tuvo mayor repercusión en el peso promedio principalmente en el sexo masculino. Se determinó una varianza de 91,48 Kg², con una desviación estándar de 9,54 Kg y un coeficiente de variación de 0,594.

Tabla 4: Pacientes según sexo, peso promedio y momento del estudio.

Sexo Peso Promedio	Momento del estudio							
	Primera		Segunda		Tercera		Cuarta	
	Risperidon a	Olanzapin a	Risperidon a	Olanzapin a	Risperidon a	Olanzapin a	Risperidon a	Olanzapin a
Masculino	69,7	68,7	75,5	78,4	77,7	86,5	74,7	77,6
Femenino	58,6	59,1	62,3	65,1	66,5	69,2	63,0	61,5

Fuente: (1)

DISCUSIÓN

El avance científico técnico ha proporcionado herramientas terapéuticas cada vez más eficaces para el manejo de la esquizofrenia y otros trastornos psicóticos; donde figuran los antipsicóticos atípicos; los que han cobrado especial interés por su elevada efectividad demostrando beneficios en la evolución de la enfermedad incluso en los síntomas negativos. No obstante, han presentado efectos desfavorables.

Se evidencia un predominio de los pacientes masculinos lo que puede deberse a la mayor incidencia de estas enfermedades en hombres, de igual manera los pacientes masculinos son considerados violentos y agresivos lo que conlleva a mayor atención médica y por ende a un elevado índice de ingreso hospitalario. Además las mujeres con enfermedad mental solicitan menos atención médica, Estos hallazgos son similares al estudio de Benavides - Portilla realizado en el Hospital Psiquiátrico Universitario del Valle, en Colombia. ⁽¹⁷⁾

Es oportuno señalar que los pacientes de la tercera edad constituyen un grupo poblacional vulnerable debido a múltiples factores como el déficit cognitivo y sensorial que suelen desencadenar estas enfermedades, el abuso de sustancia, la asociación de enfermedades orgánicas y con ellas la polifarmacia a que son sometidos, teniendo además, mayor sensibilidad a efectos adversos. ⁽¹⁸⁾ Todo lo cual determina que la medicación de estos pacientes lleve a una valoración minuciosa de los mismos.

Uno de los trastornos mentales más severos es la esquizofrenia. Se considera su frecuencia a nivel mundial entre 1 y 1,5 %. Comparada con otras enfermedades, se estima que tiene una baja frecuencia, pero cobra una gran relevancia por ser un grave problema de salud debido a su aparición en edades tempranas de la vida, la cronicidad de la enfermedad, el deterioro en el desarrollo personal, laboral y social del paciente, además trae consigo angustia y sufrimiento para el paciente y la familia, en la que crea sentimientos de miedo y rechazo. ⁽¹⁷⁾ Se considera que todo lo antes expuesto ocasiona que el manejo familiar sea inadecuado y por tanto se incrementa el ingreso hospitalario en estos pacientes. Estos datos concuerdan con el estudio de Bojórquez Giraldo y colaboradores realizado en el Hospital Víctor Larco Herrera en Perú en el año 2015, donde el diagnóstico establecido con mayor frecuencia durante el ingreso hospitalario fue de esquizofrenia con un 72,4 %. ⁽¹⁹⁾ Es

importante señalar que la enfermedad tiene una esperanza de vida menor que la población general, originada por la propia enfermedad y como consecuencia de la asociación de factores de riesgo y enfermedades orgánicas especialmente enfermedades cardiovasculares, infecciosas, respiratorias y endocrinas. ⁽²⁰⁾

La DM tipo 2 constituye la enfermedad metabólica de mayor incidencia, datos que coinciden con los resultados obtenidos por Davy Vancampfort y colaboradores en un meta-análisis realizado donde se demostró que la prevalencia de la DM tipo 2 es elevada en los pacientes con enfermedad mental grave; por lo que deben tenerse en cuenta los riesgos de la enfermedad metabólica así como los riesgos que conllevan la medicación antipsicótica, para seleccionar de forma adecuada las opciones terapéuticas y no lacerar la calidad de vida de estos pacientes. ⁽²¹⁾

Los psicofármacos estudiados ocasionan incremento de la glucemia en los pacientes, principalmente a expensas de la Olanzapina, similar a los datos obtenidos en la revisión realizada por Whicher y colaboradores publicado en el año 2018, en el que se exponen las diferentes investigaciones que muestran un incremento de la glucemia en ayunas con la utilización de los antipsicóticos, relacionada más frecuentemente con la administración de Olanzapina; además en dicha investigación se plantea que la utilización de los psicofármacos puede constituir un factor de riesgo para el desarrollo de la enfermedad metabólica. ⁽²²⁾

El meta-análisis realizado por un grupo de investigadores del departamento de Epidemiología y Bioestadística de la Universidad de Jilin, en China, demostró que solo la Olanzapina se asocia significativamente a niveles elevados de glucemia en comparación con la Risperidona u otros antipsicóticos atípicos. ⁽²³⁾

Se considera que desde el punto de vista fisiopatológico, el aumento de la glucemia se pueda deber a la influencia de varios factores, como la acción de los fármacos sobre los diferentes receptores serotoninérgicos, dopaminérgicos e histaminicos; la acción sobre diversos neurotransmisores, como la acetilcolina, glutamato y ácido gamma aminobutírico así como la respuesta del sistema nervioso central y el hipotálamo, ya que a este nivel se produce una interrupción del mecanismo anorexigénico y por tanto desencadena la sensación de hambre persistente e hiperfagia. Además puedan desencadenar o producir resistencia insulínica o acción tóxica directa sobre las células β del páncreas. ^(15, 21, 24, 25)

No se ha podido precisar la teoría correcta que explique el incremento de la glucemia. Por lo que es necesario estudios adicionales que permitan explicar y demostrar la acción y efectos de estos fármacos.

Es importante señalar que en el estudio, en 63 pacientes se suspendió la medicación con antipsicóticos atípicos, debido a la baja disponibilidad de los fármacos; a estos se les realizó una cuarta determinación de la glucemia, 6 semanas después de interrumpida la medicación y se logró la reducción de la glucemia en un número de ellos, a pesar de no encontrar literatura que corrobore dicha situación.

Otro aspecto de gran importancia en el estudio fue el incremento del peso similar a los datos obtenidos por Jacob Spertus y colaboradores. ⁽²⁶⁾ Coincidiendo además con la -investigación realizada por Flores – Rojas, en cuyo estudio demostró que los antipsicóticos atípicos producen aumento de peso e incluso lograron hacer referencia a una clasificación de estos psicofármacos según el potencial de ganancia de peso donde ubican a la Olanzapina en segundo lugar y la Risperidona en cuarta posición. ⁽¹⁵⁾ Así como otras investigaciones. ^(27 - 30)

Se considera que el aumento de peso que se produjo en los pacientes psiquiátricos relacionado con la administración de los antipsicóticos atípicos puede estar en correlación con la acción de los psicofármacos sobre diferentes receptores en los cuales actúa, su acción sobre la leptina, lo que puede provocar mayor ingesta calórica, reducción del gasto energético y de esta manera incremento del peso corporal. ^(8, 29, 31) Pero es importante destacar que pueden influir otros factores tales como los factores genéticos --de gran significación--, los factores ambientales, como la nutrición o hábitos dietéticos, la actividad física; entre otros.

Los antipsicóticos atípicos pueden producir trastornos metabólicos y en consecuencia incrementar la morbimortalidad en pacientes con enfermedad psiquiátrica, la que se halla aumentada por la enfermedad mental per sé.

CONCLUSIONES

Los antipsicóticos atípicos constituyen una alternativa terapéutica vital en la práctica médica, por medio de una evaluación multidisciplinaria e individualizada de los pacientes psiquiátricos con una valoración previa y periódica de los aspectos antropométricos y analíticos que permita el control de la afección psiquiátrica así como el estado metabólico del paciente.

RECOMENDACIONES

- Evaluar periódicamente por el terapeuta y nutricionista, a los pacientes que empleen los antipsicóticos atípicos, con la finalidad de incorporar a actividades físicas y reajustar la dieta del paciente.
- Realizar el control glucémico periódico y activo durante el tratamiento con antipsicóticos atípico.
- Realizar el estudio en pacientes psiquiátricos sin DM asociada que permitan evaluar la influencia de los antipsicóticos en la glucemia y sus consecuencias.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Bestard Ricoy J, Cutiño Segura MB. Psicoterapia de grupo para tratar pacientes con esquizofrenia hospitalizados en servicios de salud pública. MEDISAN. 2019 [acceso 12/5/21]; 23(1): 165 – 175. Disponible en: http://scieloprueba.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1029-30192019000100165&lng=es
2. Chang Paredes N, Ribot Reyes VC, Pérez Fernández V. Influencia del estigma social en la rehabilitación y reinserción social de personas esquizofrénicas. Rev haban cienc méd. 2018 [acceso 12/5/21]; 17(5): 705 – 719. Disponible en: <http://www.revhabanera.sld.cu/index.php/rhab/article/view/2415>
3. Villacrés Guerrero SP, Pérez Reyes JE, Palacios Rodas RI, Castro Baque BE, Padrón Fernández L. Importancia del perfil neuropsicológico en la educación para la salud y la inclusión social del paciente con esquizofrenia. Revista Científica Hallazgos 21. 2020 [acceso 12/5/21]; 5(2): 127 – 139: Disponible en: <http://revistas.pucese.edu.ec/hallazgos21>
4. Cabrera SA, Michel Ch, Cruzado L. Estados clínicos de alto riesgo para esquizofrenia y otras formas de psicosis: una breve revisión. Rev Neuropsiquiatr. 2017 [acceso 12/5/21]; 80(1). Disponible en: <http://dx.doi.org/10.20453/rnp.v80i1.3059>
5. Moreira Díaz LR, Palenzuela Ramos Y, Dorta Correa Y. Factores de riesgo para el debut esquizofrénico en pacientes de un servicio de psiquiatría. Progaleno. 2020 [acceso 12/5/21]; 3(2). Disponible en: <http://www.revprogaleno.sld.cu/index.php/progaleno/rt/printerFriendly/207/68>

6. González García GM. Características clínico epidemiológicas de la esquizofrenia en pacientes atendidos en el hospital Belén de Trujillo, 2008 – 2018. Trujillo. 2019 [acceso 12/5/21]; Disponible en: <http://hdl.handle.net/20.500.12692/34650>
7. Organización Panamericana de la Salud. La carga de los trastornos mentales en la Región de las Américas, 2018. Washington, DC: OPS; 2018 [acceso 12/5/21]; Disponible en: <http://iris.paho.org>
8. Grajales D, Ferreira V, Valverde AM. Second generation antipsychotics and dysregulation of glucose metabolism: Beyond weight gain. *Cells*. 2019 [acceso 27/10/2020]; 8 (11): 1336. Disponible en: [10.3390/cells8111336](https://doi.org/10.3390/cells8111336)
9. Castro Gordillo ZM, Monroy Castellanos J. Interacciones medicamentosas en pacientes crónicos con esquizofrenia hospitalizados en una clínica de Bogotá D.C., durante el período enero a febrero del año 2018. Universidad de Ciencias Aplicadas y Ambientales. UDCA. 2018 [acceso 11/10/2020]. Disponible en: <https://repository.udca.edu.co/handle/11158/997>
10. Osuna Abril J, Arrebola Domínguez A, Espinosa Fernández P. Comparación entre antipsicóticos típicos vs antipsicóticos atípicos. IV Congreso Virtual Internacional de Enfermería en Salud Mental. 2018. [acceso 12/11/2020]. Disponible en: <http://congreso.enfermeria.com>
11. Chao Cardeso AL. Características farmacológicas relevantes de los antipsicóticos: una revisión de la literatura. *Rev Electron Biomed*. 2016 [acceso 13/9/2020]; 1: 42-50. Disponible en: <http://biomed.uninet.edu/2016/n1/chao.html>
12. Vogel M, León F, Torres R, Crossley NA. Antipsicóticos de primera y segunda generación en esquizofrenia: eficacia, efectividad y efecto de la dosis utilizada. *ARS MEDICA Revista de Ciencias Médicas*. 2017 [acceso 25/11/2020]; 42(1): 41-48. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.11565/arsmed.v42i1.452>
13. Morazziti D, Piccinni A, Baroni S, Mungai F, Presta S, Mucci F, et al. Tendencias actuales en el tratamiento con antipsicóticos. *Current Medicinal Chemistry*. 2016 [acceso 20/12/2020]; 23(21):2204 – 2216. Disponible en: [10.2174/0929867323666160525115014](https://doi.org/10.2174/0929867323666160525115014)
14. Liperoti R, Spanga F, Landi F, Topinkova E, Denking MD, Van der Roest HG, et al. Antipsychotic drug interactions and mortality among nursing home

- residents with cognitive impairment. *J Clin Psychiatry*. 2017 [acceso 21/1/2021]; 78(1): e76 –e82. Disponible en: [10.4088/JCP.15m10303](https://doi.org/10.4088/JCP.15m10303)
15. Flores- Rojas LE, González-Zuñiga Hernández LA. Efectos secundarios metabólicos de los antipsicóticos de segunda generación. *Med Int Mex*. 2019 [acceso 13/9/2020]; 35(5): 721-731. Disponible en: <https://doi.org/10.24245/mim.v35i5.2658>
 16. Diabetes mellitus. En: Noya Chaveco ME y Moya González NL. Roca Goderich. *Temas de Medicina Interna*. 5. Ed. La Habana: Editorial Ciencias Médicas, 2017. 224 – 271.
 17. Benavides-Portilla M, Baitia-Cardona P, Osorio-Ospina C. Características clínico-epidemiológicas de pacientes con esquizofrenia atendidos en el Hospital Psiquiátrico Universitario del Valle, Colombia. *ISUB*. 2016 [acceso 4/12/2020]; 3(2): 146 - 160. Disponible en: <https://doi.org/10.24267/23897325.184>
 18. Poll Yanguas E. Uso de los antipsicóticos en adultos mayores. *Rev. Asoc. Esp. Neuropsiq*. 2018. [acceso 13/11/2020]; 38 (133): 263 – 282. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.4321/s0211-57352018000100014>
 19. Bojórquez Giraldo E, Arévalo Alván A, Castro Cisnero K, Ludowieg Casinelli L, Orihuela Fernández S. Patrones de prescripción de psicofármacos en pacientes con esquizofrenia y trastornos relacionados internados en el Hospital Víctor Larco Herrera, 2015. *An. Fac. med*. 2017 [acceso 11/10/2020]; 78(4): 386 – 92. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.15381/anales.v78i4.14258>
 20. Franch Pato CM, Molina Rodriguez V, Franch Valverde JI. Síndrome metabólico y antipsicóticos atípicos. Posibilidad de predicción y control. *Rev Psiquiatr Salud Mental*. 2017 [acceso 22/10/2020]; 10(1): 38-44. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.rpsm.2016.09.003>
 21. Vancampfort d, Correll CU, Galling B, Probst M, De Hert M, Ward PB, et al. Diabetes mellitus in people with schizophrenia, bipolar disorder and major depressive disorder: a systematic review and large scale meta-analysis. *World Psychiatry*. 2016 [acceso 11/10/2020]; 15(2): 166 -174. Disponible en: <https://doi.org/10.1002/wps.20309>
 22. Wicher CA, Price HC, Holt RG. Mechanisms in endocrinology: Antipsychotic medication and type 2 diabetes and impaired glucose regulation. *Eur J*

- Endocrinol. 2018 [acceso 25 oct 2020]; 178(6): R245 – R258. Disponible en: <https://doi.org/10.1530>
23. Zhang Y, Liu Y, Su Y, You Y, Ma Y, Yang G, et al. The metabolic side effects of 12 antipsychotic drugs used for the treatment of schizophrenia on glucose: a network meta-analysis. *BMC Psychiatry*. 2017 [acceso 25/11/2020]; 17(1): Disponible en: [10.1186/s12888-017-1539-0](https://doi.org/10.1186/s12888-017-1539-0)
 24. Torales J, Arce A. Principios de Psicofarmacología: una introducción. *Medicina Clínica y Social*. 2017 [acceso 12/5/21]; 1(1): 54 – 99. Disponible en: <https://doi.org/10.52379/mcs.v1i1.6>
 25. Ocando L, Roa A, León M, González R. Antipsicóticos atípicos y su papel en el desarrollo de enfermedades metabólicas. *Revista Latinoamericana de Hipertensión*. 2018 [acceso 12/5/21]; 13(2): 44 – 51. Disponible en: <https://www.redalcy.org/jatsRepo/1702/170263334006/html/index.html>
 26. Spertus J, Horvitz-Lennon M, Abing H, Lise Normand S. Risk of weight gain for specific antipsychotic drugs: a meta-anlysis. *npj Schizophr*. 2018 [acceso 25/11/2020]; 4(1): 1-7. Disponible en: <https://doi.org/10.1038/s41537-018-0053-9>
 27. Domenech-Matamoros P. Influencia del uso de antipsicóticos atípicos en el síndrome metabólico. *Rev Esp Sanid Penit*. 2020 [acceso 12/1/2021]; 22(2): 84 – 9. Disponible en: https://scielo.isciii.es/pdf/sanipe/v22n2/es_2013-6463-sanipe-22-02-80.pdf
 28. Rostama B, May M, Houseknecht KL. Atypical antipsychotic medications disrupt the cardiometabolic and cardio-immune axes. *Interv. Cardiol*. 2020 [acceso 21/11/2020]; 12(2): 11-16. Disponible en: [10.37532/fmic.2020.12\(2\).648](https://doi.org/10.37532/fmic.2020.12(2).648)
 29. Salvador J. Antipsicóticos atípicos: un factor de riesgo de síndrome metabólico. *Endocrinol nutr*. 2008 [acceso 19/11/2020]; 55(2): 61 – 63. Disponible en: <https://www.elsevier.es/es-revista-endocrinologia-nutricion-12-articulo-antipsicoticos-atipicos-un-factor-riesgo-S1575092208706375>
 30. Rojas P, Poblete C, Orellana X, Rouliez A, Liberman C Alteraciones metabólicas asociadas al uso de terapia antipsicótica. *Rev Méd Chile*. 2009 [acceso 5/10/2020]; 137: 106 – 114. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.4067/S0034-98872009000100017>

31. Vallejos Narváez AA, Chamorro GA, Rodríguez López LM. Diabetes mellitus asociada al uso crónico de antipsicóticos atípicos. Revista médica Risaralda. 2020 [acceso 12/5/21]; 26(2). Disponible en: <http://doi.org/10.22517/25395203.24439>