



INSTITUTO NACIONAL DE NEUROLOGÍA Y NEUROCIRUGÍA  
MANUEL VELASCO SUÁREZ  
DIRECCIÓN DE INVESTIGACIÓN

Insurgentes Sur 3877  
Col. La Fama, C.P. 14269  
México, D.F., Tel. 55-28-80-36  
[www.innn.salud.gob.mx](http://www.innn.salud.gob.mx)

DEPARTAMENTO QUE PROPONE: NEUROQUÍMICA

TÍTULO:

Evaluación de la combinación de antipsicóticos atípicos con N-acetilcisteína, para prevenir los efectos adversos asociados con el uso de Clozapina y Olanzapina.

INVESTIGADOR PRINCIPAL

Dr. En C. Luis Camilo Ríos Castañeda

Jefe del Departamento de Neuroquímica

COAUTORES:

Julia Abigail Muñoz Bernal

Unidad: Xochimilco

División: Ciencias Biológicas y de la Salud

Licenciatura: Química Farmacéutica Biológica

Servicio Social Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía.

06-02-2018 a 06-12-2018

## **Introducción.**

La esquizofrenia es un trastorno mental grave. Según la OMS afecta a más de 21 millones de personas en todo el mundo. La prevalencia en México es del 0.7%, por lo que, en nuestro país, hay medio millón de pacientes que sufren este trastorno. La mayoría de los casos se presentan en la adolescencia y la adultez produciendo discapacidad en 80% de los afectados, lo que se refleja como un problema socioeconómico. Estos pacientes tienen entre 2 y 2.5 veces más probabilidades de morir a edades tempranas que el resto de la población, debido a enfermedades cardiovasculares, metabólicas o infecciosas, las cuales pueden ser derivadas del tratamiento farmacológico. La Olanzapina es un fármaco antipsicótico atípico con gran eficacia clínica, pero los pacientes pueden presentar aumento de peso y diabetes como efecto adverso asociado a su uso prolongado.

El objetivo de este estudio es determinar si la administración de N-acetilcisteína (NAC), usado como un destoxicante de fármacos, disminuye la agranulocitosis derivada del tratamiento con CLZ y la diabetes, así como el aumento de peso asociados con OLZ, en un modelo de administración crónica en ratas. Se propone que al adicionar NAC este incrementará la producción de glutatión reducido (GSH), que, a su vez, detoxificará de metabolitos reactivos provenientes de la biotransformación de los fármacos CLZ y OLZ. Esto nos permitirá proponer una terapia combinada que sea más segura para los pacientes.

## **Antecedentes.**

La esquizofrenia es un desorden mental crónico y complejo que afecta aproximadamente al uno por ciento de la población general. La esquizofrenia presenta síntomas positivos y negativos que involucran ideas delirantes, alucinaciones fundamentalmente auditivas y comportamiento gravemente desorganizado; y negativos, donde se ve nota un estado apagado, expresividad emocional disminuida entre otras.

La causa de estos efectos adversos aún está en debate, sin embargo, la teoría más aceptada y desarrollada sugiere que es un desorden del desarrollo cerebral temprano.

En la actualidad su tratamiento se basa en el uso de antipsicóticos. La Clozapina (CLZ) es un antipsicótico de segunda generación, muy efectivo utilizado para el tratamiento de la esquizofrenia. Sin embargo, su uso en la clínica se ve limitado debido a una alta incidencia en el desarrollo de neutropenia o agranulocitosis, definida por un recuento absoluto de

neutrófilos  $<1.5 \times 10^9$  células/L, cuya más alta incidencia se presenta de 6 a 18 semanas después de iniciado el tratamiento.

La olanzapina (OLZ), por otra parte, es un derivado tienobenzodiazepínico que pertenece al grupo de los fármacos antipsicóticos de segunda generación. Olanzapina está indicada en el tratamiento de la esquizofrenia y es efectiva en el mantenimiento de la mejoría clínica durante el tratamiento de continuación en los pacientes que muestran una respuesta terapéutica inicial. Fue aprobada por la Food and Drug Administration (FDA) y la European Medicines Agency (EMA) en el año 1996 para el tratamiento de la esquizofrenia, y en el mismo año la EMA autorizó su utilización en el trastorno bipolar. Más tarde se aprobó para el tratamiento de episodios depresivos del trastorno bipolar en combinación con fluoxetina (FDA, año 2003), tratamiento a largo plazo y prevención de recaídas del trastorno bipolar (FDA, año 2004) y depresión resistente en combinación con fluoxetina (FDA, año 2009).

Se han notificado casos de hiperglucemia y/o aparición o empeoramiento de diabetes ocasionalmente asociada con cetoacidosis o coma, con algún desenlace fatal. En algunos casos, se ha notificado un aumento previo de peso, lo que puede ser un factor de predisposición. Es aconsejable un seguimiento clínico apropiado especialmente de los pacientes diabéticos y pacientes con factores de riesgo de desarrollar diabetes mellitus.

Se han notificado también, muy raramente, síntomas agudos tales como sudoración, insomnio, temblor, ansiedad, náuseas o vómitos al interrumpir el tratamiento con olanzapina repentinamente. Debe considerarse una reducción gradual de la dosis al retirar el tratamiento con olanzapina.

No se recomienda el uso de olanzapina para el tratamiento de la psicosis asociada a agonistas dopaminérgicos usados en pacientes con enfermedad de Parkinson.

Olanzapina no está autorizada para el tratamiento de psicosis y/o trastornos del comportamiento asociados a demencia, no recomendándose su uso en este grupo particular de pacientes debido a un incremento en la mortalidad y al riesgo de accidente cerebrovascular.

Como con otros neurolépticos, se deben tomar precauciones en pacientes con recuentos bajos de leucocitos y/o neutrófilos por cualquier motivo; en pacientes en tratamiento con medicamentos de los que se conoce que provocan neutropenia.

## **Olanzapina.**

### **Mecanismo de acción.**

Antipsicótico, antimaníaco y estabilizador del ánimo. Presenta afinidad por receptores de serotonina, dopamina, muscarínicos colinérgicos, alfa-1-adrenérgicos e histamina.

La olanzapina es un análogo de la clozapina introducido recientemente en EE. UU, y el segundo antipsicótico moderno que se comercializa en España.

Es un antagonista de la familia D1, D2, M1-M4, 5-HT2A, 5HT2C, 5HT3, 5-HT6, 5-HT7, H1.

Al tener una afinidad reducida por los receptores dopaminérgicos D2 (o gran afinidad por los receptores 5HT2A muscarínicos m1) indica una escasa tendencia a los problemas endocrinos y extrapiramidales. Así produce mínimas alteraciones de la prolactina, como consecuencia de la aparición de galactorrea y alteraciones menstruales en las mujeres y disfunciones sexuales (impotencia) en los varones son poco frecuentes.

La olanzapina, a diferencia de los típicos sólo modifican las neuronas A10 (zona tegmental ventral) que contribuyen a los efectos terapéuticos y no a los efectos secundarios extrapiramidales como ocurre con las neuronas A9 (parte compacta de la sustancia negra). Esto explica el por qué provocan pocos o ningún efecto extrapiramidal.

Al igual que la clozapina y otros antipsicóticos la olanzapina puede producir incremento de peso, sedación y somnolencia que raramente obliga a retirar el tratamiento. Esto se debe a que los receptores de histamina del cerebro intervienen en una serie de funciones como la vigilia (H1) y la regulación del apetito (H1). El bloqueo de los receptores histaminérgicos H1 produce un efecto estimulante del apetito y un efecto sedante-hipnótico.

El bloqueo de los receptores alfa-1 puede determinar, hipotensión ortostática, mareos y una forma de taquicardia refleja que en el caso de la olanzapina es muy leve.

La sialorrea inducida por la olanzapina sugiere que se trata de un agonista muscarínico.

Un antagonista muscarínico debería reducir la salivación y no aumentarla. Sin embargo, se corrige con un antagonista muscarínico.

### **Farmacocinética de la olanzapina**

Es absorbido ampliamente, alcanzando la concentración plasmática máxima al cabo de 5-8 h. Los alimentos no modifican la absorción oral.

Es metabolizado en el hígado a través de reacciones de conjugación y oxidación, alguna de las cuales están mediadas por el citocromo P450 (CYP) CYP1A2 y CYP2D6, originando metabolitos N-desmetilo y 2-hidroximetilo, con actividad farmacológica considerablemente menor que la olanzapina, siendo eliminada en un 57% con la orina en forma metabolizada. El aclaramiento plasmático y la semivida de eliminación varían en función de la edad, sexo y consumo de tabaco, aunque el impacto terapéutico que de ello se deriva es menor que el originado por diferencias interindividuales. El aclaramiento plasmático es menor en los ancianos que en los sujetos jóvenes, en las mujeres que en los varones y en los no fumadores que en los fumadores. De forma inversa le ocurre a la su semivida de eliminación, que fue aproximadamente de 33.8 h (varón joven), 36.7 h (mujer joven) y 51.8 (ancianos). En pacientes con insuficiencia renal (aclaramiento <10 ml/min) no hubo diferencias significativas ni en la semivida de eliminación ni en el aclaramiento total.

Se excreta el 60% aproximadamente por orina y el 30% por las heces. Se une a la albúmina (90%) y 77% a la alfa1 glicoproteína ácida.

Interacciones de la olanzapina

#### **Citocromo P450 y olanzapina.**

La enzima CYP1A2 cataliza la formación de 4'-N-desmetilolanzapina y 7-hidroxiolanzapina y CYP2D6 cataliza la formación de 2-hidroximetilolanzapina, siendo éste un camino menor y flavin-mono-oxigenasa3 (FMO3) cataliza la formación de olanzapina 4'-N-óxido.

El 10-N-Glucurónido es el metabolito más importante, pero el 4'-N-desmetilolanzapina está correlacionado con el aclaramiento de la olanzapina.

Estudios de interacciones *in vitro*, indican que la olanzapina no inhibe las isoenzimas del citocromo CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 y CYP3A.

Se han realizado diferentes estudios para evaluar diferentes interacciones con olanzapina y varios sustratos del citocromo P450. Teofilina para la CYP1A2, warfarina para la CYP2C9, diazepam para CYP2C19 y CYP3A y dos antidepresivos tricíclicos que son sustratos del CYP2D6, no encontrándose interacciones farmacocinéticas entre ellas. Tampoco se han encontrado interacciones metabólicas significativas entre olanzapina y alcohol, imipramina, aminofilina, biperideno, litio, fluoxetina. Un estudio realizado para ver las interacciones de olanzapina y metadona en 21 pacientes tampoco encontraron ninguna

interacción entre ambas. La fluvoxamina un inhibidor selectivo de la recaptación de serotonina, inhibe la isoenzima CYP2D6, incrementando las concentraciones en plasma de olanzapina, en cambio los fumadores de tabaco, y la carbamacepina induce la isoenzima CYP2D6 disminuyendo las concentraciones de olanzapina.

### **Interacciones farmacodinámicas de la olanzapina**

Los ensayos clínicos no muestran interacciones farmacocinéticas entre olanzapina y alcohol, la coadministración de ambos provoca efectos más pronunciados en el SNC que el fármaco sólo. Por lo tanto, debería disuadirse a los pacientes de tomar alcohol mientras estén en tratamiento con olanzapina. En el caso del diazepam se encuentran resultados similares, no habiendo interacción farmacocinética, pero sí farmacodinámica, manifestada por un incremento en la frecuencia cardíaca, sequedad de boca y sedación. Sí se han encontrado interacciones farmacodinámicas entre olanzapina y alcohol, y con imipramina, lo que implica que los pacientes en tratamiento con estos medicamentos deberían evitar conducir cuando estén bajo el efecto de ambos medicamentos<sup>43</sup>.

Dado el amplio espectro de afinidades de unión a receptores de olanzapina, existe la posibilidad de que se produzcan interacciones farmacodinámicas (por ejemplo, antagonismo de la medicación dopaminérgica en pacientes con enfermedad de Parkinson). Este potencial de interacción farmacodinámica se ha estudiado poco y en cuanto al potencial clínico de dichas interacciones, aún se desconoce. Existen datos de un estudio que mostró el potencial de olanzapina como antagonista de los efectos de levodopa y de los agonistas dopaminérgicos. Se administró olanzapina a pacientes parkinsonianos con psicosis inducida por levodopa y éstos experimentaron una reducción en los síntomas psicóticos sin que empeoraran los trastornos del movimiento.

### **Posología.**

Vía oral: Adultos; iniciar con 10 mg/día en dosis única, con o sin las comidas. Ajustar posteriormente en un intervalo de 5-20 mg/día, según respuesta clínica. Dosis por encima de 10 mg/día se recomiendan solamente después de reevaluación apropiada. Ancianos: en mayores de 65 años considerar dosis iniciales de 5 mg/día.

Vía intramuscular: Adultos; inicialmente, 10 mg. Se puede administrar una dosis inferior (5 mg ó 7.5 mg) a la recomendada según el estado clínico del individuo. Se puede

administrar una segunda inyección de 5-10 mg, 2 horas después de la primera, según el estado clínico del individuo. No se deben administrar más de 3 inyecciones cada 24 horas, durante un periodo máximo de 3 días consecutivos. Dosis máxima diaria: 20 mg. Ancianos; considerar dosis iniciales de 2.5-5 mg en mayores de 60 años. Según el estado clínico del paciente se puede administrar una segunda dosis de 2.5-5 mg dos horas después de la primera.

Episodio maníaco: inicialmente, 15 mg/24 h (como monoterapia), o 10 mg/24 h (tratamiento combinado).

Prevención de la recaída en el trastorno bipolar: inicialmente, 10 mg/día. Si ha tomado olanzapina para el tratamiento del episodio maníaco, se aconseja continuar con la misma dosis en la prevención de recaídas.

Ajuste de la dosis en esquizofrenia, manía y prevención de las recaídas: ajustar la dosis dentro del rango de 5-20 mg/día. El intervalo de aumento de dosis nunca debe ser menor de 24 h.

Insuficiencia renal y/o hepática: considerar dosis iniciales de 5 mg/día. En insuficiencia hepática moderada, la dosis inicial debe ser de 5 mg/día y los incrementos con precaución.

#### **Aumento de peso relacionado con la administración de olanzapina.**

En la última década del siglo XX, surgieron nuevos compuestos antipsicóticos, de segunda generación. Estos nuevos fármacos son los más utilizados en la actualidad, ya que presentan ventajas con respecto a sus predecesores, sobre todo por provocar menos efectos extrapiramidales adversos.

Los pacientes que son susceptibles de ser tratados con antipsicóticos son aquellos que presentan esquizofrenia, trastorno bipolar, depresión mayor, trastorno obsesivo compulsivo, trastornos de conducta y trastornos de la alimentación. Estos fármacos se utilizan tanto en adultos como en población infantil y adolescente. Hay datos que sugieren que la prevalencia de obesidad en estos tipos de enfermos es el doble que, en la población general, lo que puede tener relación con el mayor sedentarismo que presenta este grupo de personas, peores hábitos alimentarios, o alto consumo de alcohol. Incluso hay estudios que han documentado que los enfermos de esquizofrenia

pueden presentar deficiencias en el metabolismo de los hidratos de carbono y una menor oxidación de las grasas. Esta situación puede verse agravada por los tratamientos con los antipsicóticos llamados de segunda generación, ya que tienden a causar más aumento de peso que los convencionales. Más teniendo en cuenta que con frecuencia el consumo de estos fármacos suele ser prolongado en el tiempo y, en gran parte de los casos, son tratamientos de por vida. Con el uso de estos fármacos también se han observado alteraciones metabólicas como diabetes y dislipemias, que pueden empeorar más la situación de estos enfermos y provocar problemas clínicos e incluso el abandono del tratamiento.

La ganancia ponderal es mayor en pacientes tratados con olanzapina (aumento promedio de 2-3 kg/mes) y clozapina (1,7 kg/mes). El aumento de peso se suele dar en las primeras 12 semanas de tratamiento e incluso, en algunos casos, puede seguir aumentando durante el primer año de tratamiento.

La razón por la que estos fármacos influyen en el peso sigue sin estar clara, sin embargo, en la literatura se encuentran estudios realizados con adolescentes tratados con olanzapina, en donde se encontró que el aumento ponderal estaba relacionado con un aumento de ingesta de calorías y también con una disminución del gasto energético en reposo. Parece ser que el mecanismo subyacente está en relación con la acción de estas sustancias en determinados receptores y en algunos neurotransmisores, como el bloqueo de los receptores de histamina H<sub>1</sub>, de 5-Ht<sub>2c</sub> de la serotonina y de D<sub>2</sub> de la dopamina, que tiene como consecuencia un aumento del apetito y una reducción de la saciedad. Por otra parte, también se ha observado un incremento de la leptina en pacientes tratados con estos fármacos, pero en ellos no hay una respuesta normal a esta hormona. Una explicación a estos hallazgos se encuentra en el hecho de que estos fármacos podrían inducir una situación de resistencia a la leptina, que contribuiría al aumento de peso. Otra hormona que puede estar implicada es la grelina, ya que en estos pacientes también aparecen niveles séricos alterados.

Se ha encontrado un aumento de apetito más pronunciado para los hidratos de carbono, quizás debido al bloqueo de los receptores de histamina H<sub>1</sub>. La acción anticolinérgica puede condicionar sequedad de boca, que puede provocar una mayor

apetencia de bebidas azucaradas, aunque también se ha observado una disminución de la termogénesis y de la tasa metabólica, lo que influye en la ganancia de peso.

El aumento de peso suele variar de una persona que recibe antipsicóticos a otra, quizás debido a que, en este proceso, puedan también estar implicados factores genéticos, ya que algunos pacientes pueden tener receptores con una mayor afinidad por la medicación.

### **Diabetes ocasionada por la administración de olanzapina.**

La asociación entre trastorno mental grave y diabetes mellitus (DM) se conoce bien. El riesgo global de DM tipo 2 en personas con esquizofrenia y trastorno esquizoafectivo es entre dos y cuatro veces mayor que en la población general, con una prevalencia aproximada del 15-18. La intolerancia a la glucosa puede afectar hasta al 30 % de las personas con esquizofrenia, pero, además, y a pesar del incremento del riesgo que presentan, los pacientes esquizofrénicos tienen menos acceso a los servicios médicos, consumen menos recursos y son peores cumplidores con los tratamientos que la población general.

Las causas del aumento del riesgo de presentar DM en pacientes con trastorno mental grave parecen ser múltiples e incluyen factores genéticos, de estilo de vida u obesidad y posibles efectos secundarios por tratamientos específicos. Así, parece evidenciarse que el incremento de peso observado en pacientes afectados con trastorno mental grave tratados es uno de los factores determinantes en la aparición de alteraciones en el metabolismo de la glucosa, aunque no todos los pacientes que desarrollan DM padecen sobrepeso.

La medicación antipsicótica y otros psicofármacos, como los antidepresivos, pueden inducir un aumento de peso y un riesgo mayor de efectos metabólicos adversos variable, según si se consideran los fármacos antipsicóticos de primera o de segunda generación. Los de segunda generación se toleran mejor, pero conllevan un mayor riesgo diabetogénico.

En 1999 se estableció la relación entre el incremento de peso y los diferentes fármacos con antipsicóticos. La olanzapina y la clozapina se relacionaron con un mayor

incremento de riesgo de presentar DM en personas con esquizofrenia y trastorno bipolar, principalmente en los seis primeros meses tras el inicio del tratamiento.

No obstante, a pesar de tratarse de una población de riesgo, las tasas de detección de trastornos metabólicos en las personas con trastorno mental grave siguen siendo bajas, lo que ocasiona un retraso en el diagnóstico y posibles períodos de mal control glucémico.

Teniendo en cuenta las recomendaciones actuales, está indicado hacer un cribado precoz de DM tipo 2 en los pacientes de riesgo, entre ellos los pacientes con trastorno mental grave, sobre todo en aquellos que reciben tratamiento con antipsicóticos con o sin aumento de peso.

Asimismo, es deseable la valoración del estado metabólico previo al inicio del tratamiento antipsicótico para detectar las señales de alerta, que nos indicarían la necesidad de contemplar un cambio en el tratamiento antipsicótico, si ello es posible.

#### **Neutropenia ocasionada por olanzapina.**

Es bien sabido que el tratamiento con clozapina puede producir discrasias sanguíneas. Sin embargo, no debemos olvidar que otros antipsicóticos, como la olanzapina, también pueden dar lugar a estas alteraciones potencialmente mortales. Cuando aparecen, puede retirarse el fármaco, usarse factor de crecimiento de granulocitos.

Está bien establecida la asociación entre discrasias sanguíneas y algunos fármacos antipsicóticos. El psicofármaco que se asocia más a agranulocitosis es la clozapina, con un riesgo que oscila entre el 0.5% y el 2% de los pacientes tratados. Los antipsicóticos de segunda generación, posteriores a la clozapina, se presentaron como una alternativa segura a ésta en cuanto a los efectos adversos hematológicos. La olanzapina tiene una estructura química similar a la clozapina, y en los estudios previos a su comercialización no se describieron discrasias sanguíneas. El riesgo de desarrollar leucopenia/neutropenia con olanzapina es de 1/10.000 pacientes tratados y se ha establecido que es el tercer antipsicótico con mayor incidencia de neutropenia.

La disminución del número de leucocitos se denomina leucopenia. Ésta ocurre cuando el recuento de glóbulos blancos es menor de 3.500/ mm<sup>3</sup>. Cuando la leucopenia aparece

ligada al uso de psicofármacos, generalmente se presenta como una neutropenia (neutrófilos  $< 1.000-1.500/mm^3$ ).

Las manifestaciones clínicas de la neutropenia incluyen: cansancio y malestar general, disminución del apetito, fiebre, úlceras orales, enfermedad periodontal, púrpura, exantema malar, abscesos cutáneos, linfadenopatía, hepato y esplenomegalia.

A continuación se mencionan algunos psicofármacos que han sido causantes de neutropenia: Clozapina, olanzapina, risperidona, quetiapina, ziprasidona, clonazepam, etc.

Se denomina agranulocitosis a la ausencia de granulocitos (neutrófilos, basófilos y eosinófilos) circulantes. Se define cuando el número de neutrófilos es menor de  $500/mm^3$ . Generalmente (entre el 70 y 90% de los casos) se vincula al uso de algún fármaco. La agranulocitosis provocada por agentes no quimioterápicos es una entidad rara, con una incidencia anual de 3 a 12 casos por millón en la población general. Entre los medicamentos no quimioterápicos, los antitiroideos como el metimazol y el carbimazol, el antiagregante plaquetario ticlopidina y la clozapina exhiben una incidencia más elevada, del orden del 0,5 al 2%.

Son numerosos los psicofármacos involucrados en la producción de agranulocitosis, pero sin dudas la clozapina es el caso más relevante por su mayor incidencia. Actualmente se reconoce que otros antipsicóticos atípicos (olanzapina principalmente, risperidona, quetiapina, ziprasidona) también se pueden asociar con el desarrollo de neutropenia y agranulocitosis. A continuación, se presentan psicofármacos con potencial conocido de producir agranulocitosis: Clorpromazina, haloperidol, levomepromazina, tioridazina, trifluoperazina, olanzapina, etc.

Cuadro 1: niveles de leucopenia y agranulocitosis.

Nivel de problema.	Niveles de leucocitos y neutrófilos.	Conducta.
Leve	Leucocitos 3,000- 3,500/mm <sup>3</sup> Neutrófilos 1,500-2,000/mm <sup>3</sup>	Control hematológico cada 48 h. Puede continuar con la clozapina.
Moderada	Leucocitos 2,000-3,000/mm <sup>3</sup> Neutrófilos 1,000-1,500/mm <sup>3</sup>	Suspensión del tratamiento. Control de signos y síntomas de infección.
Severa	Leucocitos <2,000/mm <sup>3</sup> Neutrófilos <1,000/mm <sup>3</sup>	Suspensión del tratamiento. Control hematológico diario. No puede volver a recibir clozapina.
Agranulocitosis	Neutrófilos <500/mm <sup>3</sup>	Suspensión del tratamiento. Tratamiento agresivo de infecciones. No puede volver a recibir clozapina.

### **N-Acetilcisteína para la reducción de efectos adversos ocasionados por la administración de Olanzapina.**

La N-acetilcisteína es un precursor de la L-cisteína, así como un dador de grupos sulfhidrilo. Este fármaco interviene en la formación de glutatión y la reducción de las especies reactivas del oxígeno.

La N-acetilcisteína se caracteriza por su eficacia antioxidante, mediada tanto por efectos directos como por medio de la estimulación de la vía del glutatión. La molécula de N-acetilcisteína presenta un grupo sulfhidrilo; la oxidación de estos grupos da lugar a puentes disulfuro, los cuales permiten enlazar dos moléculas del fármaco. Estos complejos, al igual que el glutatión reducido, actúan mediante la reducción de radicales

como el peróxido de hidrógeno, el anión hidroxilo y el ácido hipocloroso. Mientras que la acción inhibitoria de la N-acetilcisteína sobre el oxígeno molecular es casi nula, la reducción de los aniones hidroxilo es rápida y eficaz. La capacidad reductora de la N-acetilcisteína es máxima para este anión, en comparación con sus efectos sobre el ácido hipocloroso y el peróxido de hidrógeno. Por otra parte, se reconoce que este fármaco es un precursor del glutatión intracelular en modelos in vitro. De igual forma, se advierte que las células del epitelio bronquial pueden formar glutatión a partir de la N-acetilcisteína. La administración sistémica de este producto se vincula con su posterior desacetilación hepática, lo que permite disponer de niveles de cisteína para la síntesis de glutatión. Por medio de este efecto, la N-acetilcisteína colabora de modo indirecto con el efecto de este antioxidante endógeno.

Las enfermedades neurodegenerativas, se asocian, en diferentes estadios de su desarrollo, con la existencia de estrés oxidativo; los antioxidantes constituyen un eje de protección ante la producción de especies reactivas, éstas incluyen las de tipo enzimático y las no enzimáticas; el glutatión en su forma reducida es un tipo de defensa no enzimática, y es una de las primeras líneas de defensa ante el daño oxidante. Las funciones biológicas del glutatión involucran su participación como: antioxidante, neuromodulador, detoxificante, por lo que su deficiencia es importante en la fisiopatogenia de las enfermedades como la esquizofrenia, ya que en diferentes etapas de su desarrollo se encuentra una disminución importante en los niveles cerebrales de este metabolito. El conocimiento del metabolismo del glutatión en el cerebro es necesario para comprender la progresión e incluso el desarrollo de las enfermedades asociadas a la neurodegeneración.

En el estrés oxidante, los radicales libres son definidos como moléculas o fragmentos moleculares con uno o dos electrones desapareados. Un electrón desapareado incrementa la reactividad química de un átomo o molécula y busca complementar su último orbital; por lo que los radicales libres tienen una vida media muy corta y son altamente reactivos con otras moléculas. Los antioxidantes son moléculas que cuando están presentes en concentraciones más bajas respecto a las de un sustrato oxidable, retrasan o inhiben la oxidación de este sustrato; entre ellos podemos mencionar los sistemas antioxidantes enzimáticos, que incluyen a la catalasa (CAT), superóxido

dismutasa (SOD), glutatión peroxidasa (GPx) y los sistemas no enzimáticos como las vitaminas A, C y E, flavonoides, carotenoides y algunos metabolitos de bajo peso molecular como el glutatión en su forma reducida (GSH).

El cerebro posee un elevado metabolismo oxidativo y un alto contenido de moléculas susceptibles de ser dañadas por especies reactivas, aunado a una baja capacidad antioxidante comparada con otros tejidos; por tanto, las especies de oxígeno y nitrógeno reactivas producidas en cantidades abundantes en el cerebro lo hacen más susceptible al daño oxidativo. El estrés oxidativo ha mostrado ser uno de los factores que predisponen para la neurodegeneración.

Por lo anterior, se ha considerado a la esquizofrenia como un síndrome del neurodesarrollo, que involucra alteraciones en la estructura, conectividad y sincronización neuronal, derivadas de múltiples factores genéticos y ambientales. Aunque son múltiples los factores que pueden conducir a la esquizofrenia, se ha propuesto como uno de sus ejes fisiopatológicos a la desregulación redox. En la esquizofrenia se ha encontrado disminución en los sistemas de defensa antioxidante y aumento en la peroxidación de lípidos, tanto en tejidos periféricos de los pacientes como en estudios post mortem de sus cerebros.

En la literatura se propone que el defecto genético en la síntesis del glutatión puede ser el evento inicial de la falla en las defensas antioxidantes, en contraste con las enfermedades neurodegenerativas, en donde la disminución del glutatión está acompañada del estrés oxidativo por disfunción de los complejos I y IV mitocondriales o por la toxicidad de los péptidos amiloides. En la esquizofrenia se ha encontrado una disminución significativa en los niveles de glutatión en el líquido cerebroespinal de pacientes que presentan este padecimiento y que no han consumido antipsicóticos (27% de disminución). Aunado a este hallazgo, estudios con espectroscopia de resonancia magnética del protón han mostrado que existe una disminución del 50% en la concentración de glutatión en la corteza frontal de pacientes con esquizofrenia, comparado con pacientes controles.

### **Hipótesis**

La N-acetilcisteína evitara el desarrollo de neutropenia en los animales tratados crónicamente con olanzapina.

La N-acetilcisteína evitara el aumento de peso en animales tratados crónicamente con Olanzapina.

La N-acetilcisteína evitara la diabetes en animales tratados crónicamente con Olanzapina.

La N-acetilcisteína no cambiara el perfil plasmático de los fármacos, cuando se combine en pacientes con esquizofrenia, tratados con Olanzapina.

## **Objetivos**

Objetivo General.

- Con la combinación de olanzapina con NAC evitar la neutropenia en pacientes con esquizofrenia y de esa manera poder administrar dicho fármaco a un grupo mayor de pacientes sin causar efectos mortales.

Objetivos Específicos.

- Evaluar el efecto de la combinación de olanzapina y N-acetilcisteína, administrada crónicamente, a diferentes dosis, sobre el conteo de neutrófilos en ratas.
- Evaluar el efecto de la combinación de Olanzapina y N-acetilcistina, administrada crónicamente, a diferentes dosis, sobre la hiperglucemia en ratas.

## **Metodología.**

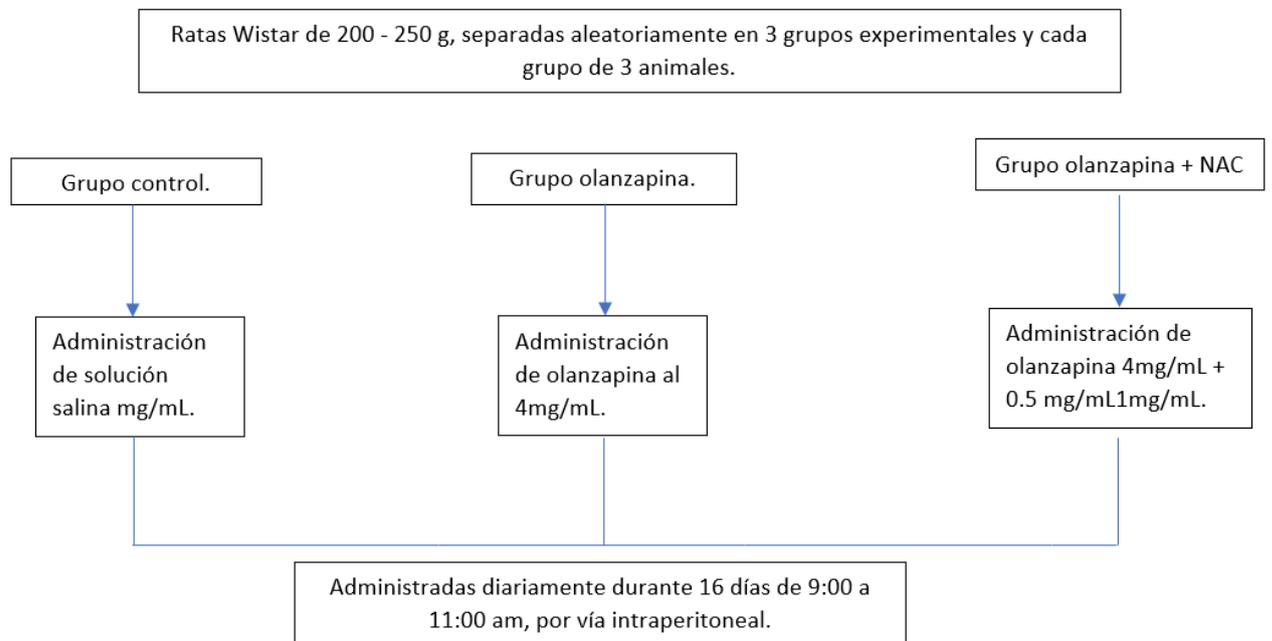


Diagrama 1. Metodología de la administración del antipsicótico y el grupo control.

**Parámetros por evaluar.**

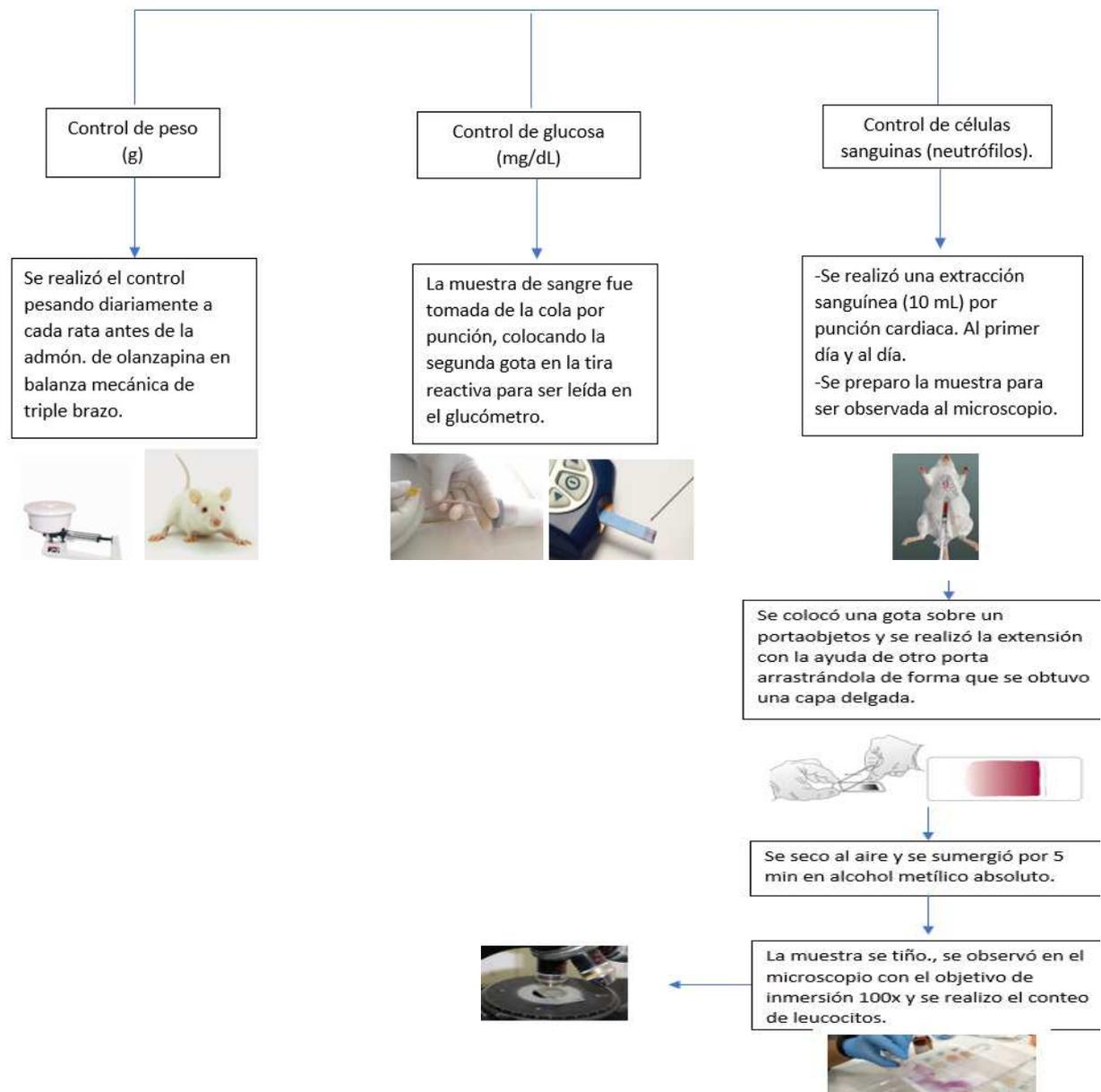


Diagrama 2. Metodología de los parámetros fisiológicos a controlar.

### **Metodología.**

#### *Animales y grupos experimentales.*

1.-Ratas Wistar de 200 - 250 g, separadas aleatoriamente en 3 grupos experimentales. Las ratas fueron colocadas en jaulas metabólicas individuales de acero inoxidable, y mantenidas en períodos alternos de 12 horas de luz y 12 horas de oscuridad. Se acondicionaron a este ambiente experimental por un período de 4 días con una dieta basal.

Grupo control, que fue administrado con solución salina durante 16 días por vía intraperitoneal.

Los grupos OLZ+NAC y OLZ fueron administrados con la misma dosis (4mg/kg/al día; Sigma-Aldrich) vía i.p por 16 días.

#### *Niveles de neutrófilos.*

Para el conteo de neutrófilos se realizó una extracción sanguínea, y se preparó para la observación al microscopio de la siguiente manera:

Los animales se anestesiaron con pentobarbital sódico y se extrajeron 10 ml de sangre por punción cardíaca.

Extensión: se depositó una pequeña cantidad de la muestra en uno de los extremos del portaobjetos, y se realizó la extensión con la ayuda de otro porta arrastrándola de forma que se obtiene una película delgada. Se realizaron varias repeticiones y se escogió la mejor.

Secado: Se secó agitando al aire

Fijación: Se sumergió durante 5 minutos en alcohol metílico absoluto, y se secó al aire.

Tinción: El reactivo utilizado fue el de Giemsa, que contiene Azure, eosina y azul de metileno. Se basa en el empleo de colorantes ácidos y básicos, ya que el citoplasma al ser básico se teñirá con los colorantes ácidos (eosina), y a la inversa en el caso del núcleo, que lo hará con los básicos (azul de metileno. Para realizar la tinción de las muestras se

preparó en un tubo de ensayo una dilución de Giemsa y agua destilada, y se cubrió el portaobjetos con ésta durante 20 minutos. Después, se lavó, y se dejó secar al aire.

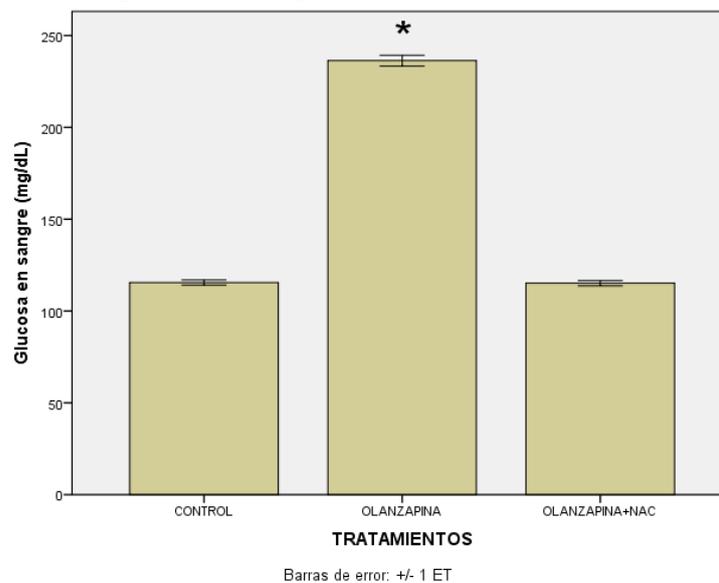
Para la observación al microscopio se escogió las que presentaban una adecuada extensión de los elementos y una coloración uniforme, diferenciándose los distintos tipos de glóbulos blancos con el objetivo de inmersión 100x, posteriormente se procedió al recuento de los leucocitos presentes en la preparación. Para ello se fue anotando el número de cada uno de los tipos de leucocitos hasta que la suma de todos ellos fue de 100. Posteriormente se obtuvo la fórmula leucocitaria calculando los porcentajes para cada tipo de leucocito.

### ***Concentraciones de glucosa en sangre.***

Los niveles de glucosa en las ratas se determinaron usando un glucómetro digital y tiras reactivas Accu-Chek Active. Las muestras de sangre se recolectaron por punción de la cola, desechando la primera gota y recibiendo la siguiente sobre la tira reactiva. Los valores obtenidos del glucómetro fueron expresados en mg/dL. Se tomaron las muestras de sangre por las mañanas, durante los 16 días y antes de la administración de la olanzapina.

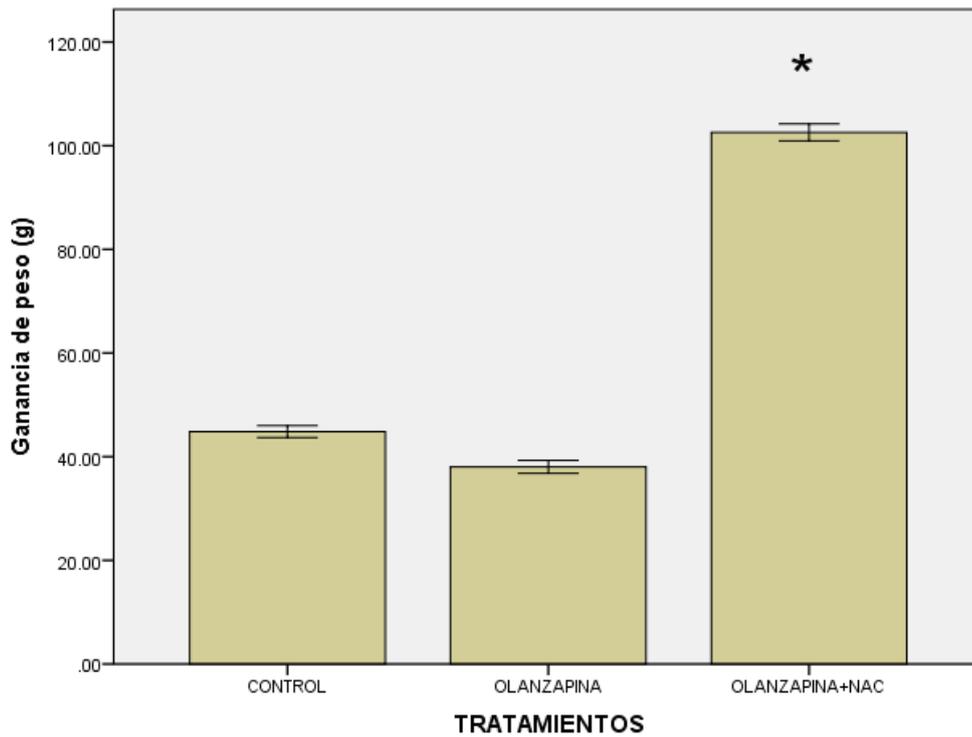
### **Resultados y discusión.**

**Gráfico 1.** Control de glucemia en ratas. Se observa que la glucemia en el grupo olanzapina presenta un aumento del doble, respecto al grupo control y grupo olanzapina + NAC.



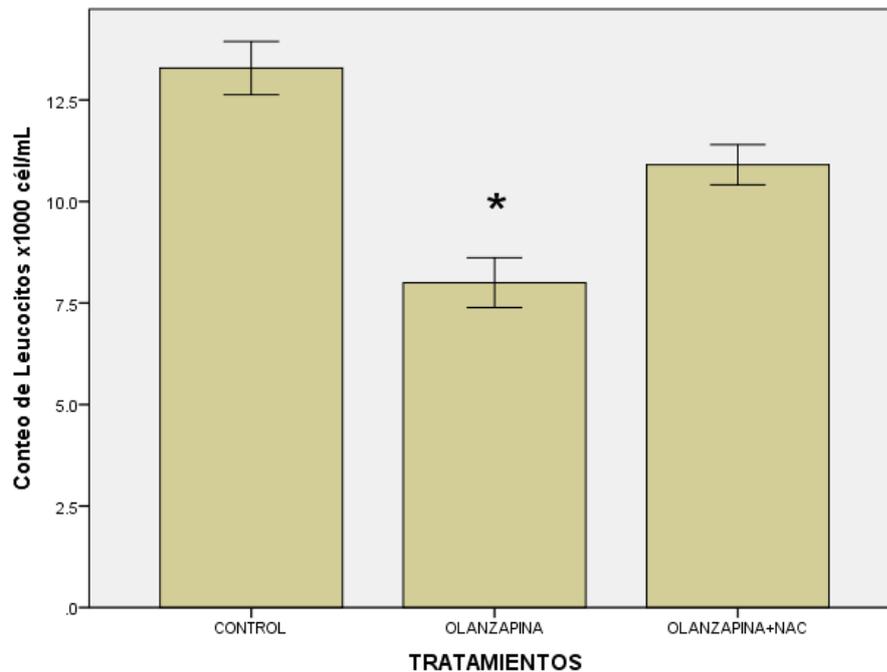
**Gráfico 2.** Evaluación de la ganancia de peso en ratas después del tratamiento con olanzapina.

El tratamiento de olanzapina con NAC mostró un aumento de peso superior al indicado, mientras que el grupo control y el grupo administrado solamente con olanzapina, aumento, pero proporcional a los 16 días de tratamiento.



Barras de error: +/- 1 ET

**Gráfico 3.** Control de leucocitos al final de los 16 días de tratamiento. Se observa que el porcentaje de neutrófilos para el grupo con N-acetilcisteína es menor en comparación al grupo sin NAC.



Barras de error: +/- 1 ET

Como se mencionó anteriormente la olanzapina interviene en la formación de glutatión y la reducción de las especies reactivas del oxígeno. En el cerebro, el aumento de los niveles de glutatión puede ayudar a reducir el estrés oxidativo, por lo que al combinar olanzapina con NAC se aumentan los niveles de glutatión del cerebro, lo cual puede ayudar a proteger las neuronas del daño oxidativo. (Ana Andrezza, 2015).

Para las personas con esquizofrenia, la olanzapina puede ofrecer eficacia antipsicótica con menos efectos adversos comparada con los fármacos típicos, pero está asociada con un aumento de peso, mayor al indicado, como se observa en los resultados (gráfico 2), en donde los animales del grupo olanzapina con NAC, aumentaron mucho más de peso, que con solo olanzapina.

La Olanzapina se encuentra entonces entre los antipsicóticos asociados a aumento de peso. En la literatura se menciona que el antagonismo de los receptores serotoninérgicos, especialmente el 5HT<sub>2C</sub>, y de los receptores a histamina ha sido hipotetizado como posible responsable (Juan Carlos Stagnaro, 2013). En este estudio realizado a 63 ratas wistar, 21 fueron tratadas con olanzapina, las cuales iniciaron con un peso promedio de 272 g, la tasa promedio de ganancia en 16 días fue de 38 g, mientras que 21 ratas tratadas con OLA+NAC tuvieron un aumento promedio de 102 g durante el tiempo de tratamiento, indicando que se obtuvo un aumento de casi el triple de peso, usando el tratamiento con N-acetilcisteína.

La olanzapina ha presentado alta efectividad y menores efectos adversos, sin embargo, también se ha encontrado con tolerancia a la glucosa, lo que estaría dado por un incremento de la resistencia insulínica, como se muestra en el gráfico 1, donde el grupo administrado con olanzapina presentó al final del experimento un aumento de glucosa de 124 mg/dL, y al ser administrada con N-acetilcisteína, el grupo aumento solo 6 mg/dL al final del tratamiento, similar al grupo control con solo 5 mg/dL, lo cual si demuestra una diferencia muy significativa.

En el caso de la evaluación de neutrófilos, solo el grupo administrado con OLA +NAC, presentó una disminución en el número de neutrófilos, hay diferentes estudios que comparten los resultados mencionados anteriormente (gráfico 3), que podría estar causado por de la elevada prevalencia de infecciones en pacientes con diabetes (Park y

col, 2008). No obstante, otros autores han reportado que el número de neutrófilos aumentan, así, los neutrófilos estarían implicados en la inflamación aguda, elevándose los niveles de neutrófilos, para posteriormente cronificarse, mientras que las demás células sanguíneas de la serie blanca no tendrían la misma capacidad de respuesta en situaciones de inflamación aguda.

### **Conclusiones.**

La N-acetilcisteína al ser administrada con olanzapina redujo el aumento de glucosa en los animales tratados durante 16 días.

El tratamiento con olanzapina presentó un incremento de glucosa, pero bajo nivel en el peso, mientras que la administración de OLA+NAC presentó aumento de peso en los animales, pero mantuvieron el peso indicado, se puede concluir que no todos los antipsicóticos bloquean los mismos receptores ni tampoco en igual medida, por lo que aquellos fármacos que producen un mayor aumento de peso son aquellos que producen mayor antagonismo en estos receptores.

Por tanto, se debería avanzar en el conocimiento de la relación entre el aumento de peso y la utilización de antipsicóticos, así como la carga genética individual, ya que podría implicar la predisposición de un paciente a presentar este efecto adverso y, por tanto, contribuir a una terapia más individualizada y más favorable.

### **Referencias**

1. Susana González Tejón, Amanda Jiménez Pineda. (2015). Respecto al trastorno mental grave y la diabetes mellitus 01. *Diabetes práctica*. 6 (4): 146-148.
2. Bersh, S.La. (2013). Obesidad: aspectos psicológicos y conductuales. *Revista Colombiana de Psiquiatría*, XXXV (4), 537-546.
3. Blanca E. Martínez de Morentin-Aldabea y J. Alfredo Martínez-Hernández. (2013). Influencia de la administración de psicofármacos en el aumento del peso corporal. *Spanish Journal of Human Nutrition and Dietetics*. 17(1): 17 – 26.
4. Patricia Bolaños Ríos. (2008). Influencia de los psicofármacos en el peso corporal. *Instituto de Ciencias de la Conducta*. Vol. (8) 813-820.

5. Sa H, Fisher SS, K S, Rj F. (2018) . Clozapine and Norclozapine Concentrations in Paired Humen Plasma and Serum Samples. *Ther Drug Monit.* 40 (1): 148-150.
6. Wasti A, Ghani R, Manji MA, Ahmed N. (2006). Clozapine induced neutrophil cytotoxicity in rats. *J Park Med assoc.* 56 (2): 62.
7. Bobes J, González M. (2000). Calidad de vida en la esquizofrenia. En: Katsching H, Freeman H, Sartorius N. *Calidad de vida en jos trastornos mentales*. España: Editorial Masson, 157-69.
8. Alexander Morris Kaplan, M. W. (2017). An unexpected Circumstance:Acute Dystonic Reaction in the Setting of Clozapine Administration. *Journal of Pharmacy Practice.* 8:27–36
9. Clark N. (2004). Consensus development conference on antipsychotic drugs and obesity and diabetes. *Diabetes Care;* 27: 596-601.
10. Williams Dp, Pirmohamed M, Naisbitt DJ, Maggs JL, Park BK. Neutrophil cytotoxicity of the chemically reactive metabolite of clozapine: possible role in agranulocytosis. *J Pharmacol Exp Ther.* 1997 283 (3): 1375.
11. Héctor A.Ortega-Soto, E. B. (2003). Clozapina: estado actual del conocimiento.
12. Wirshing D. (2004). Schizophrenia and obesity: impact of antipsychotic medications. *J Clin Psychiatry;* 65 (suppl 18): 13-26.
13. Jáquez-Cabalqueta, G. M.-G. (2017). Modelos Animales en Roedores para el Estudio de la Esquizofrenia. *PSIENCIA. Revista Latinoamericana de Ciencia Psicológica.*
14. Michiel W. den Braver, N. P. (2017). Generic method for the absolute quantification of glutathione S-conjugates: Application to the conjugates of acetaminophen, clozapine and diclofenac. *ELSEVIER.*
15. Newcomer J. (2007) Metabolic considerations in the use of antipsychotic medications: a review of recent evidence. *J Clin Psychiatry;* 68: 120-7.
16. Ross J. Baldessarini, M. a. (2015). Clozapine. *The New England Journal of Medicine.*
17. Uetrecht, A. R. (2014). Clozapine promotes the proliferation of granulocyte progenitors in the bone marrow leading to increased granulopoiesis and neutrophilia in rats. *American Chemical Society.*
18. Anon, et Ministeriode. (2012). Salud dirección General de medicamentos Insumos y Drogas.
19. K. Tajima, H. J.-I. J. (2009) *Tratamiento para la esquizofrenia*. Revisión crítica sobre la farmacología y mecanismos de acción de los antipsicóticos.
20. *Real Academia Española: Diccionario de la lengua española, vigésima primera edición. Editorial Espasa Calpe Sociedad Anónima (S.A.) 1992.*

21. Baptista T, Kin Y, Beaulieu S. (2004). Treatment of the metabolic disturbance caused by antipsychotic drugs. *Clin Pharmacokinet*; 43: 1-15.
22. Malhorta S, McElroy S. (2002). Medical management of obesity associated with mental disorders. *J Clin Psychiatry*; 63 (4): 24-32.
23. Thakore J. (2005). Metabolic syndrome and schizophrenia. *Br J Psychiatry*; 186: 455-6.
24. Rojas G, Paula, Arancibia S, Pablo, Bravo S, Verónica, & Varela G, Susana. (2001). Diabetes mellitus inducida por olanzapina: Caso clínico. *Revista médica de Chile*, 129(10), 1183-1185
25. León Caballero, Jordi, González Contreras, Luis, Llobet Farré, Maria, Ramos Perdignes, Sonia, & Bulbena Vilarrasa, Antoni. (2013). Leucopenia y neutropenia de rápida evolución inducidas por olanzapina. *Revista de la Asociación Española de Neuropsiquiatría*, 33(119), 603-606.
26. Silvina Mazaira. (2008). Haematological adverse effects caused by psychiatric drugs. Hospital de Emergencias Psiquiátricas T de Alvear, Buenos Aires, Argentina, Vol. XIX: 378-386.
27. Gillissen A. (2011). Actualizan el Uso Terapéutico de la N-Acetilcisteína y los Mecanismos de Acción Involucrados. Sociedad Iberoamericana de Información Científica. 65(9):549-557.
28. Jesús Martínez-Sámano, Patricia Victoria Torres-Durán, Marco Antonio Juárez-Oropeza. (2011). el glutation y su asociación con las enfermedades neurodegenerativas, la esquizofrenia, el envejecimiento y la isquemia cerebral. Departamento de Bioquímica, Facultad de Medicina, UNAM. 30(2): 56-67