



Universidad de Valladolid

**Departamento de
Biología Celular, Histología
y Farmacología**

**DETERMINANTES DEL AUMENTO DE PESO PRODUCIDO POR
LOS ANTIPSICÓTICOS. UN ESTUDIO DE COHORTES**

**DETERMINANTS OF WEIGHT GAIN INDUCED BY
ANTIPSYCHOTICS. A COHORT STUDY**

Verónica Velasco González

Valladolid 2015



Universidad de Valladolid

**Departamento de
Biología Celular, Histología
y Farmacología**

TESIS DOCTORAL

**DETERMINANTES DEL AUMENTO DE PESO PRODUCIDO POR
LOS ANTIPSICÓTICOS. UN ESTUDIO DE COHORTES**

**DETERMINANTS OF WEIGHT GAIN INDUCED BY
ANTIPSYCHOTICS. A COHORT STUDY**

Presentada por VERÓNICA VELASCO GONZÁLEZ para optar al grado de
"Doctora con Mención Internacional" por la Universidad de Valladolid

Dirigida por:

ALFONSO CARVAJAL GARCÍA-PANDO

Y

NATALIA JIMENO BULNES

Octubre 2015



Universidad de Valladolid

AUTORIZACIÓN DEL DIRECTOR DE TESIS

(Art. 2.1. c de la Normativa para la presentación y defensa de la Tesis Doctoral en la UVa)

D. **ALFONSO CARVAJAL GARCÍA-PANDO**, con D.N.I. nº 06194373J, profesor del departamento de *Biología Celular, Histología y Farmacología*. Centro Facultad de Medicina, y D^a. **NATALIA JIMENO BULNES**, con D.N.I. nº 09286817S, profesora del departamento de *Pediatría e Inmunología, Obstetricia y Ginecología, Nutrición y Bromatología, Psiquiatría e Historia de la Ciencia*, como Directores de la Tesis Doctoral titulada **DETERMINANTES DEL AUMENTO DE PESO PRODUCIDO POR LOS ANTIPSICÓTICOS. UN ESTUDIO DE COHORTES, PRESENTADA POR**

D^a **VERÓNICA VELASCO GONZÁLEZ**, alumna del programa *Doctorado en Investigación en Ciencias de la Salud* impartido por el departamento de *Biología Celular, Histología y Farmacología* autorizan la presentación de la misma, considerando que que cumple con los requisitos necesarios para ser presentada como Tesis Doctoral en la Universidad de Valladolid.

Valladolid, 19 de octubre de 2015

Los directores de la Tesis,

Fdo.: Alfonso Carvajal

Fdo.: Natalia Jimeno

Universitair Psychiatrisch Centrum KU Leuven

campus Kortenberg
 Leuvensesteenweg 517
 3070 Kortenberg
 tel. +32 2 758 05 11
 fax +32 2 759 98 78
 www.uc-kortenberg.be

CERTIFICADO DE ESTANCIA EN UNA INSTITUCIÓN EXTRANJERA CERTIFICATE OF STAY IN A FOREIGN INSTITUTION

1. Becario/ Applicant:
Nombre y apellidos/ Name: Verónica Velasco González
D.N.I./ National identity Card: 71147845J
Centro de aplicación de la beca/ Home Institución: Universidad de Valladolid
2. Centro en el que se ha realizado la estancia/ Host institution:
Nombre/ Name: UPC KU Leuven. Campus Kortenberg
Dirección/ Adress: Leuvensesteenweg 517. 3070 Kortenberg
Localidad/ Country: Belgium
3. Investigador responsable en el centro de la estancia/ Responsible person in the Host
Institución/ Institution: UPC KU Leuven. Campus Kortenberg
Nombre/ Name: Prof. Dr. Marc de Hert
Cargo/ Post: Medical Director
<p>CERTIFICO: que el becario arriba mencionado ha realizado una estancia en este centro en las siguientes fechas: desde <u>01</u> / <u>07</u> / <u>2013</u> hasta <u>30</u> / <u>09</u> / <u>2013</u></p> <p>THIS IS TO CERTIFY: that the above mentioned person has performed a stay in this Institution in the following dates: From: <u>01</u> / <u>07</u> / <u>2013</u> To: <u>30</u> / <u>09</u> / <u>2013</u></p> <p style="text-align: right;">Lugar y fecha: Kortenberg (Belgium) 30/09/2013 City and date:</p>
Firma y Sello/ Signature & Stamp <div style="text-align: right; margin-top: 20px;">  <p>Prof. Dr. M. De Hert Hoofdgeneesheer 1-15567-57-780 UPC KU Leuven - Campus Kortenberg</p> </div>

A mi abuela

A mis padres y mi hermana

*"La enseñanza que deja huella, no es la que se hace
de cabeza a cabeza, sino de corazón a corazón"*

Howard G. Hendricks

*"Todos tus sueños pueden hacerse realidad si tienes
el coraje de perseguirlos"*

Walter Elias

*"Lo importante no es lo que nos hace el destino,
sino lo que nosotros hacemos de él"*

Florence Nightingale

Agradecimientos

Al mis directores de tesis, Alfonso Carvajal y Natalia Jimeno, por su paciencia y ayuda durante estos años; por todas sus enseñanzas, tanto en el ámbito profesional como personal; por permitirme formar parte de su equipo de investigación desde el año 2009 y en particular, por su apoyo en los momentos de flaqueza y de máximo estrés.

A Inmaculada Fierro, por su apoyo, colaboración, paciencia y enseñanzas relacionadas con la estadística. Por sus ánimos en los momentos más bajos y por su gran ayuda.

A mis compañeras y compañeros del CESME: Kika León, María Sáinz, Inés Salado y Virginia Delgado, por su apoyo y consejos, sobre todo en los peores momentos; a Luis Martín y Carlos Treceño, por sus enseñanzas y consejos.

A Paz Redondo y Beatriz de Mateo por sus enseñanzas en el ámbito de la nutrición y por sus consejos. Al equipo del laboratorio 7 del IBGM, por todo lo que me han enseñado en relación al laboratorio, procesamiento de muestras y sobre genética. A todos los investigadores colaboradores y monitoras, por su amabilidad, interés y colaboración durante el reclutamiento y seguimiento de pacientes. Y en especial, a cada uno de los pacientes por su colaboración desinteresada, que ha hecho posible la realización de este trabajo de investigación. Gracias a cada componente del estudio Ícaro.

A mis padres Isa y Félix, y a mi hermana Susi, por su disposición y entrega, para ayudarme en lo que hiciera falta; por apoyarme y entenderme, sobre todo, en los momentos más difíciles y por quererme tal y como soy. ¡Qué afortunada soy por tener una familia como ellos!

A mi abuela Carmen, por todo lo que me enseñó durante el tiempo que pude disfrutar de su presencia y por el ejemplo que me ha dejado para afrontar con coraje cada día.

A mi abuelo, mis primos y primas, tíos y tías, no os nombro a todos para ser breve, por su paciencia y comprensión durante esta etapa tan compleja.

A Iván ¿Qué haría yo sin ti? Gracias por estar ahí día a día preocupándote, apoyándome, sacándome una sonrisa en los momentos difíciles y sobre todo, apostando por mí.

Gracias a aquel tren que me unió a ti, Anggi, porque desde aquel instante, nunca has dejado de apoyarme, valorarme, animarme, comprenderme y llenarme de energía positiva. Gracias por compartir conmigo esta aventura. ¡Nos quedan muchas más por vivir juntas!

A mis amigas y compañeras de doctorado, Elena Olea y Laura Mena. Por todos los momentos de rabia, tristeza y tensión en los que hemos llorado y nos hemos desahogado juntas, y sobre todo, por los momentos de alegría y risas. Gracias por ayudarme a levantarme cuando he estado derrumbada, por aconsejarme y escuchar mis consejos, y por apoyarme para llegar a la tan ansiada meta.

A Laura, Almudena, Mónica, y demás amigas y amigos por vuestra comprensión, paciencia y ánimos durante esta larga carrera.

A mis compañeros y compañeras del IOBA, en especial al Prof. Pastor, por su interés y apoyo.

A mis compañeros y compañeras, alumnos y alumnas de la Facultad de Enfermería de Valladolid, por sus ánimos y paciencia en esta última etapa.

A la Universidad de Valladolid, por financiar, mediante una de sus ayudas, mi estancia predoctoral en Bélgica. Al Prof. De Hert, por invitarme a realizar dicho periodo de formación durante 3 meses en el *University Psychiatric Centre* de Kortenberg. A Kim Sweers, Johan Detraux, Davy Vancampforty y a todas las personas con las que compartí esos días, por sus enseñanzas, disposición, amabilidad y apoyo.

A todas las personas que durante estos años, han creído en mí, y me han apoyado y respetado durante este tortuoso camino. ¡GRACIAS!

Summary and keywords

Resumen y palabras clave

Background: Despite the many serious adverse effects of antipsychotics, the use of this medication is widespread. However its pattern of use has changed in recent years, consumption of atypical antipsychotics having increased in children, young adults and seniors, and being used for many different psychiatric and neurological disorders other than schizophrenia. Adverse reactions of atypical antipsychotics include, among many others and specially concerning this research, cardiovascular and metabolic effects, weight gain being the most prominent.

Weight gain is probably one of the most worrying reactions which often leads to the abandonment of the medication, this entails a higher number of relapses and an increase of treatment costs. Environmental (lifestyle, food and toxic habits), genetic and other factors, could partly explain weight gain induced by atypical antipsychotics. It should be mentioned that weight gain is associated with a higher risk of cardiovascular disease and higher mortality by this condition.

In recent years numerous and important studies in patients treated with antipsychotics have been published, but there are few follow-up studies which have been developed in real conditions of use of this medication. Therefore it seems necessary to perform such a study in patients starting treatment with antipsychotics and which assumes the natural conditions in a care setting. This is the study we have planned, in order to know the environmental and biological factors which influence on body weight associated with antipsychotics.

Methods: A multicenter, observational, prospective case-control study nested in a cohort of patients treated with one or more antipsychotics was designed (Icarus study <http://www.uva.es/icaro>). The study was coordinated by the Centre for Studies on Safety of Medicines (CESME), which is located at the Faculty of Medicine of the University of Valladolid, Spain; the name of Icarus study was used for identification and promotion purposes (<http://www.uva.es/icaro>).

The inclusion criteria were: patients older than 14 years, starting on antipsychotic treatment, Body Mass Index (BMI) <35 kg/m² and obtaining signed informed consent. The recruitment of patients was conducted from March 2010 to December 2014 in various collaborating centres of the Icarus study. The follow-up consisted of conducting 3 interviews (baseline, 3 months and 6 months), in which various sociodemographic, clinical, pharmacological, nutritional, lifestyle and anthropometric variables were collected. Additionally, on the first interview extracting of a blood sample for further genotyping was performed.

It was considered case every patient that showed an increase of 7% or higher of his/her initial body weight (increase \geq 7% of body weight) at the day 180 since starting on antipsychotic treatment, and control every patient that didn't develop an increase of 7% or higher of his/her initial body weight during the same time period.

Concerning statistical analysis, qualitative variables were presented as absolute and relative frequencies (n, %). Quantitative variables which followed a normal distribution (according to Kolgomorov-Smirnov test) were

presented as means (standard deviation), otherwise they were presented as medians [25 percentile, 75 percentile]. Differences between both groups (cases and controls) were analyzed with the test of the Chi-square of Pearson for categorical variables. For dichotomous qualitative variables, when according the Chi-square test the expected frequency was lower than 5 in any box, the bilateral exact signification of the Fisher exact test was quantified. For continuous variables which followed a normal distribution, the t Student test was used for comparison of means, otherwise the U of Mann-Whitney test was used. For continuous variables, the intra-group variations were analyzed using the Wilcoxon rank test. Bivariate correlations between the $\geq 7\%$ increase of baseline body weight and consumption of each antipsychotic drug, the increased of BMI category and the waist circumference were analysed using the correlation coefficient R of Pearson.

To analyze the influence of different factors in the weight gain, a multivariate logistic regression was performed stepwise forward with those variables which had shown significant results in the univariate analysis. With the variables which had obtained significant results in this first regression, a second logistic regression was conducted, thus minimizing the potential impact of missing values in variables that ultimately were not significant. The goodness of the adjustment was assessed with the Hosmer-Lemeshow test. In the genetic data analysis, the Hardy-Weinberg balance was considered. For all analysis, the level of statistical significance of $p < 0.05$ was established.

The study has fulfilled all the applicable ethical and legal authorizations. Similarly, it has been introduced in the registration of observational studies of the EMA (European Medicines Agency) and in the AEPD (The Spanish Data Protection Agency).

Results: Of the 185 patients who composed the initial cohort, 74.0% (n = 137) completed the follow-up at 6 months and formed the study sample. There were 38 cases and 99 controls. Patients formed the group of the cases (those who showed an increase of 7% or higher of his/her initial body weight during the follow-up period) and 99 the control group (those who did not present it).

In the total sample, the age range was 15 to 100 years, mean was 55.15 years (Standard Deviation, 24.36) ; being 43.39 years (SD=20.72) for cases and 59.66 years (SD=24.23) for controls. Regarding their psychiatric illness at the time of the recruitment, for cases the most frequent diagnoses were psychotic disorders (39.5%), followed by the residual category of other disorders (31.6%), for controls they were neurocognitive disorders (31.3%), psychotic disorders (24.2%) and other disorders (21.2%). Concerning toxic habits, it is important to note tobacco use, which was higher in cases than in controls, and decreased in both groups from the first to the third interview.

Cases were most commonly exposed to risperidone (47.4%), olanzapine (34.2%) and aripiprazole (28.9%); while controls were most commonly exposed to risperidone (46.5%), quetiapine (26.3%), olanzapine and aripiprazole (12.1% each). The proportion of patients taking aripiprazole 28.9% (n=11) and olanzapine 34.2% (n=13) was significantly higher in the group that showed a $\geq 7\%$ increase of body weight compared to patients who did not show it, 12.1% (n=12) for both antipsychotics. The frequency of use of quetiapine was higher in the control group, 26.3% (n=26), than in the case group, 7.9% (n=3). There is also a positive correlation between cases (increase $\geq 7\%$ of body weight) and the treatment of olanzapine and aripiprazole, and a negative correlation with the treatment of quetiapine. It was observed that 31.6% (n=12) of the cases and 19.2% (n=19) of the controls were treated with more than one antipsychotic in any point of the follow-up. Combinations showing a positive correlation were amisulpride-aripiprazole, asenapine-olanzapine, and asenapine-paliperidone, and showing a negative correlation were aripiprazole-quetiapine, aripiprazole-risperidone, olanzapine-risperidone, paliperidone-risperidone and quetiapine-risperidone. Although no significant differences were found in antipsychotic polypharmacy,

they were obtained when comparing the average cumulative daily dose of these antipsychotic transformed into cumulative Defined Daily Dose (DDD), being higher in cases than in controls.

Concerning the appetite of the sample, it was found that in both groups approximately 50% reported being hungry when doing the meal intakes, at baseline and at 6 months. The same happens with satiety, being 60% in each interview. The intake patterns most frequently identified in both groups, which were also repeated on the third interview, were 3 and 5 daily intakes. When comparing the presence of taking snacks, significant differences were found only on the first interview: 68.4% for cases versus 45.5% for controls. The recorded daily sleep hours did not show significant differences at baseline, and at 6 months, in both groups. The overall daily activity factor did not influence in any of the two groups. Instead, significant differences were found in the employment situation. All these variables were controlled in the logistic regression analysis.

The mean size of cases, 1.64 cm (SD=0.10), was significantly higher than the mean size of controls, 1.59 cm (SD=0.12) at the baseline and at the end of the follow-up, 1.64 cm (SD=0.10) for cases and 1.58 cm (SD=0.12) for controls. Regarding the initial body weight, no significant differences between both groups were found, however, they were found at the end of the follow-up, with a mean of 73.97 kg (SD=14.33) for cases and 65.84 kg (SD=14.98) for controls. Concerning the change of body weight during the follow-up period, cases had a progressive increase from the first to the third interview, compared with controls, whose weight showed a slight increase from the first to the second interview, and then descended below the initial body weight.

Significant differences of the BMI at baseline between cases and controls were observed. Comparing for each group the BMI between the first interview, 24.23 kg/m² (SD=4.10) for cases and 26.00 kg/m² (SD=4.24) for controls; and the third interview, 27.51 kg/m² (SD=4.48) for cases and 26.07 kg/m² (SD=4.27) for controls, significant differences were only observed in the case group, (W= 6.57 ; p <0.05). When studying the distribution of the different categories of the BMI during the follow-up period,

according to age, it was observed that no case showed a decrease of BMI category, 30.8% remained in the same category and more than two thirds (69.2%) increased of category; whereas for controls 9.7% of subjects decreased of category, 79.6% remained and 10.8% increased. The difference between both groups was significant ($\chi^2 = 47.340$, $p = 0.001$).

To evaluate the cardiometabolic risk of the sample, the presence or absence of abdominal obesity by measuring the waist circumference was calculated. In the comparison between both groups at baseline, the median baseline waist circumference was significantly lower in cases, 83.00 cm (SD=10.63), than in controls, 89.21 cm (SD=11.70). Comparing waist circumference between the first interview, 83.00 cm (10.63) for cases and 89.21 cm (11.70) for controls; and the third interview, 91.65 cm (SD=11.11) for cases and 89.32 cm (SD=11.50) for controls within each group, significant differences for cases ($W=727.00$; $p<0.00$) were observed. The presence of cardiometabolic risk in the first interview was approximately one third for cases (39.5%), versus the inverse situation for controls (66.70%). However on the third interview, cardiometabolic risk in cases exceeded that of the controls. As for the presence of cardiometabolic risk throughout the follow-up period, it was found that it decreased in 2.4% of the cases, remained the same baseline risk in 65.9% and increased in 31.7%; while for controls it declined in 4.2% of subjects, remained unchanged in 89.6%, and increased in 6.3%. The comparison between the two groups was significant ($\chi^2=15.622$; $p=0.001$). Increased BMI correlated positively with the increase of waist circumference, and therefore with the presence of the cardiometabolic risk ($r=0.315$; $p<0.05$).

The risk of weight gain (7% or higher) at 6 months in the participants of the study, increased for patients treated with olanzapine (OR = 2.69; 95% CI=1.02 to 7.09). A decreased risk of weight gain was observed with increasing age of patients (OR=0.97; 95% CI=0.96 to 0.99) as well as for patients treated with quetiapine (OR=0.25; 95%CI=0.07 to 0.91).

In the case group, the most significant genotypic distribution was observed for rs1049353 (*CNR1* gene) and rs7566605 (*INSIG2* gene). The proportions

for the rs1049353 were: CC 73.70% (n = 28), CT 26.30% (n = 10) and 0% TT (n = 0); for the rs7566605 they were GG 47.40% (n = 18), CG 31.60% (n = 12) and CC 21.10% (n = 8).

Regarding the analysis of the influence of genetic polymorphisms in weight gain $\geq 7\%$ of the initial body weight, results suggest that the presence of allele G (CG or GG) of rs7566605, *INSIG2* gene (OR = 0.33; 95%CI= 0.11 - 0.96) would protect the risk of increasing $\geq 7\%$ of initial body weight; while the C allele (CT or CC) of rs1049353, *CNR1* gene (OR = 2.43; 95%CI= 1.07 - 5.53) would involve a risk of increasing it.

Conclusions: i) Patients in our study were being treated with a high number of drugs; however, treatment adherence might be considered low. ii) The risk of increasing $\geq 7\%$ of initial body weight at 6 months in patients treated with antipsychotic decreases as age increases. The younger the patient, the higher the risk of weight gain. iii) The absence of comorbidity at baseline may be associated with a higher risk of increasing $\geq 7\%$ of initial body weight, after 6 months of treatment with antipsychotics. iv) Olanzapine increases the risk of developing $\geq 7\%$ of the initial body weight, at 6 months of treatment. v) Quetiapine reduces the risk of developing $\geq 7\%$ of the initial body weight, at 6 months of treatment. vi) No significant results in weight gain were obtained concerning lifestyle of these patients. vii) There is an association between increased BMI and the development of cardiometabolic risk. viii) The variant C allele (CC or CT) of rs1049353, *CNR1* gene, seems to be associated with a higher risk of developing an increase $\geq 7\%$ of baseline body weight, after 6 months of treatment with antipsychotics. ix) The allelic variant G (CG or GG) of the SNP rs7566605, *INSIG2* gene, seems to be associated with a lower risk of developing an increase $\geq 7\%$ of baseline body weight, after 6 months of treatment with antipsychotics. x) Implementing specific interventions in patients treated with antipsychotics is needed. xi) A patient follow-up study in ordinary conditions allows getting knowledge of the real use, safety and effectiveness of medication.

Keywords: antipsychotic, body mass index, body weight, genetic polymorphisms, lifestyle, observational study, waist circumference, weight gain.

Introducción: A pesar de los numerosos y graves efectos adversos de los antipsicóticos, el uso de esta medicación está muy extendido. El patrón de uso, no obstante, se ha modificado en los últimos años; ha aumentado el consumo en niños y adolescentes y también en personas mayores, y por otra parte, se ha extendido su utilización a diferentes trastornos distintos de la esquizofrenia. Las reacciones adversas de los antipsicóticos atípicos incluyen, por lo que nos interesa y además de otras muchas, efectos cardiovasculares y metabólicos entre los que destaca el aumento de peso.

El aumento de peso es una de las reacciones más preocupantes puesto que con frecuencia da lugar al abandono de la medicación; esto conlleva un aumento de las recaídas y un aumento de los costes del tratamiento. Otros factores, como los ambientales -estilo de vida, hábitos alimentarios y tóxicos- y los genéticos, podrían explicar en parte el aumento de peso inducido por los antipsicóticos atípicos. Cabe señalar que el aumento de peso se asocia con un mayor riesgo de patología cardiovascular y una mayor mortalidad por esta causa.

Durante los últimos años se han publicado numerosos estudios en pacientes tratados con antipsicóticos, pero son escasos los estudios de seguimiento llevados a cabo en las condiciones reales de uso de esta medicación. Parece por tanto necesaria la realización de un estudio de estas características en pacientes que inician tratamiento con antipsicóticos que recoja los condicionantes naturales del ámbito asistencial. Este estudio, que es el que se ha planteado, pretende conocer los factores ambientales y biológicos que influyen en el aumento del peso corporal asociado a los antipsicóticos.

Material y métodos: Se ha diseñado un estudio multicéntrico, observacional, y prospectivo de casos y controles anidados en una cohorte de pacientes en tratamiento con uno o varios antipsicóticos. La coordinación del estudio se ha llevado a cabo desde el Centro de Estudios sobre la Seguridad de los Medicamentos (CESME) de la Universidad de Valladolid; a los efectos de identificación y promoción este estudio recibió el nombre de Ícaro (<http://www.uva.es/icaro>).

Los criterios de inclusión fueron: pacientes mayores de 14 años, con inicio de tratamiento antipsicótico, Índice de Masa Corporal (IMC) $< 35 \text{ kg/m}^2$ y firma del consentimiento informado. El reclutamiento se ha realizado, durante los meses de marzo de 2010 a diciembre de 2014, en los diversos centros colaboradores del estudio Ícaro. El seguimiento de los pacientes consistió en la realización de 3 entrevistas (basal, a los 3 y 6 meses), en las que se recogió información sobre diversas variables sociodemográficas, clínicas, farmacológicas, nutricionales, de estilo de vida y antropométricas. Además, en la primera entrevista se realizó la extracción de una muestra de sangre para el posterior genotipado.

Se ha considerado como caso a los pacientes que a los 180 días desde el inicio del tratamiento antipsicótico presentaron un incremento igual o superior a un 7% de su peso inicial, y control a los pacientes que, durante dicho periodo, no desarrollaron una variación de su peso inicial igual o superior al 7%.

En el análisis estadístico de los datos, las variables cualitativas se presentan como frecuencias absolutas y relativas (n, %), mientras que entre las cuantitativas, las que siguen una distribución compatible con la normalidad (analizado mediante el test de Kolgomorov-Smirnov) se presentan como medias (desviación estándar), y en caso contrario, como medianas [percentil 25- percentil 75]. Las diferencias entre los grupos en comparación (caso/control) se analizaron, para las variables categóricas, con el test de la Chi-cuadrado de Pearson. En aquellas variables cualitativas dicotómicas, cuando en el resultado del Chi-cuadrado de Pearson la frecuencia esperada fue inferior a 5 en alguna casilla, se cuantificó la significación exacta bilateral del estadístico exacto de Fisher. Respecto a las variables continuas, para la comparación de medias de aquellas que siguen una distribución compatible con la normalidad se ha utilizado el test de la t de Student, y en caso contrario, el test de U de Mann-Whitney. Las variaciones intra-grupo para las variables continuas se analizaron mediante la prueba de rangos de Wilcoxon. Se analizaron correlaciones bivariadas entre el incremento $\geq 7\%$ del peso basal y el consumo de cada antipsicótico, el incremento de categoría de IMC y de la Circunferencia de la Cintura (CCi). El estadístico utilizado fue el coeficiente de correlación r de Pearson.

Para analizar la influencia de los diferentes factores considerados sobre el incremento de peso se realizó una regresión logística multivariante por pasos hacia adelante con aquellas variables cuyos resultados fueron significativos en el análisis univariante. Con las variables que resultaron significativas en esta primera regresión, se realizó una segunda regresión logística, minimizando así el posible efecto de los valores perdidos en variables que finalmente no resultaron significativas. La bondad del ajuste se evaluó con la prueba de Hosmer-Lemeshow. En los análisis de los datos genéticos se tuvo en cuenta el equilibrio de Hardy-Weinberg. Para todos los análisis efectuados, se estableció el nivel de significación estadística de $p < 0,05$.

El estudio cuenta con las autorizaciones éticas y legales pertinentes. Así mismo, está inscrito en el registro de estudios observacionales de la Agencia Europea de Medicamentos (EMA) y la Agencia Española de Protección de Datos (AEPD).

Resultados: De los 185 pacientes que componían la cohorte, el 74,0% (n= 137) completó el seguimiento a los 6 meses y constituyó la muestra estudiada; los casos fueron 38 y los controles, 99.

El rango de edad de los pacientes de la muestra total abarcó desde los 15 a los 100 años, con una media de 55,15 años (Desviación Estándar=24,36); siendo 43,39 años (DE=20,72) en el grupo de casos y 59,66 años (DE=24,23) en el de los controles. En relación a la enfermedad psiquiátrica, en el momento de la captación los diagnósticos más frecuentes en los casos fueron los trastornos psicóticos (39,5%), seguidos por la categoría residual de otros trastornos (31,6%); en los controles los diagnósticos fueron, los trastornos neurocognitivos (31,3%), trastornos psicóticos (24,2%) y otros trastornos (21,2%). Entre los hábitos tóxicos cabe destacar el tabaquismo, mayor en los casos que en los controles; disminuyó en ambos grupos desde el momento de la primera entrevista hasta la tercera.

Los casos estuvieron expuestos con mayor frecuencia a risperidona (47,4%), olanzapina (34,2%) y aripiprazol (28,9%); mientras que en el grupo de los controles fue a risperidona (46,5%), quetiapina (26,3%), olanzapina y aripiprazol (12,1% en ambos). La proporción de pacientes en tratamiento con aripiprazol 28,9% (n= 11) y olanzapina 34,2% (n= 13) fue significativamente superior en el grupo que incrementó un 7% o más su peso inicial respecto a los pacientes que no desarrollaron este incremento, 12,1% (n= 12) para ambos antipsicóticos, mientras que la frecuencia de consumo de quetiapina en el grupo control 26,3% (n= 26) fue más elevada que el grupo de casos 7,9% (n=3). Así mismo, existe una correlación positiva entre los casos (incremento $\geq 7\%$ del peso inicial) y el consumo de olanzapina y aripiprazol y una correlación negativa con el consumo de quetiapina. Se ha observado que el 31,6% (n=12) de los casos y el 19,2% (n=19) de los controles, recibieron tratamiento con más de un antipsicótico en algún momento durante el periodo de seguimiento. Las combinaciones con una correlación positiva fueron amisulprida-aripiprazol, asenapina-olanzapina, y asenapina-paliperidona, y con correlación negativa aripiprazol-quetiapina, aripiprazol-risperidona, olanzapina-risperidona, paliperidona-risperidona y quetiapina-risperidona, si bien no se hallaron diferencias significativas en la

polimedicación antipsicótica, pero sí en la comparación de las dosis acumuladas de estos antipsicóticos transformadas a Dosis Diarias Definidas (DDD) acumuladas, siendo superior en los casos que en los controles.

Respecto al apetito de los pacientes estudiados, se observó que en los dos grupos aproximadamente un 50% refería tener hambre a la hora de las ingestas, en el momento basal y a los 6 meses. Igualmente sucede con su saciedad, siendo de un 60% en cada entrevista. Los patrones de ingesta identificados con mayor frecuencia en ambos grupos, que se repitieron también en la tercera entrevista, fueron 3 ingestas y 5 ingestas diarias. Únicamente fue significativa la comparación de la presencia de picoteos en el momento de la primera entrevista: el 68,4% de los casos reconoció realizar picoteos frente al 45,5% del grupo de los controles. La horas de sueño diarias registradas, no mostraron diferencias significativas en el momento basal, ni a los 6 meses. El factor de actividad global diaria no influyó en ninguno de los dos grupos. En cambio, sí fueron significativas las diferencias en la situación laboral. Todas estas variables fueron controladas en el análisis de la regresión logística.

La media de la talla de los casos, 1,64 cm (DE=0,10), fue significativamente mayor que la de los controles, 1,59 cm (DE=0,12) en el momento basal, y a los 6 meses de seguimiento, 1,64 cm (DE=0,10) para los casos y 1,58 cm (DE=0,12) para los controles. En cuanto al peso inicial no se hallaron diferencias significativas entre ambos grupos pero sí al finalizar el seguimiento, con una media de 73,97 kg (DE=14,33) para los casos y de 65,84 kg (DE=14,98) para los controles. En relación a la variación del peso durante el periodo de seguimiento, los casos tuvieron un incremento progresivo desde la primera a la tercera entrevista, en comparación con los controles, que tuvieron un ligero incremento de la primera a la segunda entrevista, para luego descender por debajo del peso inicial. Se observaron diferencias significativas para el IMC en el momento basal entre casos y controles. Al comparar el IMC entre la primera entrevista, casos 24,23 kg/m² (DE=4,10); controles, 26,00 kg/m² (DE=4,24); y la tercera, casos 27,51 kg/m² (4,48); controles, 26,07 kg/m² (DE=4,27) cada uno de los grupos, sólo se observaron diferencias significativas en el grupo de casos, (W= 6,57;

$p < 0,05$). Al estudiar la distribución de las diferentes categorías del IMC durante el periodo de seguimiento, según su edad, se observó que ningún caso disminuyó de categoría de IMC, el 30,8% se mantuvo y más de dos tercios (69,2%) aumentó; mientras que en los controles el 9,7% disminuyó de categoría, un 79,6% se mantuvo y el 10,8% aumentó. La diferencia entre ambos grupos fue significativa ($\chi^2 = 47,340$; $p = 0,001$).

Para evaluar el riesgo cardiometabólico de la muestra, se calculó la presencia o ausencia de obesidad abdominal mediante la medición de la CCi. En la comparación entre ambos grupos, en el momento basal, la media de la CCi basal fue significativa siendo menor en los casos, 83,00 cm (DE=10,63), que en los controles, 89,21 cm (DE=11,70); al comparar estas CCi basales con las de la tercera entrevista, casos 91,65 cm (DE=11,11); controles, 89,32 cm (DE=11,50) dentro de cada uno de los grupos, se observaron diferencias significativas para los casos ($W = 727,00$; $p < 0,00$). La presencia de riesgo cardiometabólico en la primera entrevista fue de aproximadamente un tercio en los casos (39,5%), frente a la situación inversa de los controles (66,7%); en cambio para la tercera entrevista, el riesgo cardiometabólico de los casos superó al de los controles. En cuanto a la presencia del riesgo cardiometabólico a lo largo del periodo de seguimiento, se obtuvo que en el 2,4% de los casos disminuyó, el 65,9% se mantuvo constante y 31,7% lo desarrolló; mientras que para los controles disminuyó en un 4,2%, se mantuvo en un 89,6% y se desarrolló en un 6,3%. La comparación entre ambos grupos fue significativa ($\chi^2 = 15,622$; $p = 0,001$). El incremento del IMC correlaciona positivamente con el aumento de la CCi, y por tanto con la presencia de riesgo cardiometabólico ($r = 0,315$; $p < 0,05$).

Se observó una disminución del riesgo a medida que aumentaba la edad de los pacientes (OR=0,97; IC95%= 0,96-0,99) y también para los pacientes tratados con quetiapina (OR= 0,25; IC95%= 0,07-0,91); este riesgo se incrementó para los pacientes que fueron tratados con olanzapina (OR= 2,69; IC95%= 1,02-7,09).

La distribución genotípica más significativa de los casos, se observa para los rs1049353 (gen *CNR1*) y rs7566605 (gen *INSIG2*). Las proporciones para el

rs1049353 fueron: 73,70% CC (n=28), 26,30% CT (n=10) y 0% TT (n=0), y para el rs7566605: 47,40% GG (n=18), 31,60% CG (n=12) y 21,10% CC (n=8).

La presencia del alelo G (genotipos CG o GG) del gen *INSIG2* (rs7566605), aparece como un factor de protección frente al aumento de peso (OR= 0,33; IC95%= 0,11-0,96); sin embargo, la presencia del alelo C (CT o CC) del gen *CNR1* (rs1049353) se identificó como un factor de riesgo para ese aumento de peso. (OR= 2,43; IC95%= 1,07-5,53).

Conclusiones: i) Los pacientes de nuestro estudio estaban siendo tratados con un número elevado de medicamentos; la adherencia al tratamiento sin embargo podría considerarse baja. ii) El riesgo de aumento del $\geq 7\%$ del peso inicial, a los 6 meses, de pacientes tratados con antipsicóticos disminuye a medida que aumenta su edad. A menor edad, mayor riesgo de aumento de peso. iii) La ausencia de comorbilidad en el momento basal podría estar asociada con un mayor riesgo de incremento del $\geq 7\%$ del peso inicial, a los 6 meses de tratamiento con antipsicóticos. iv) La olanzapina aumenta el riesgo de aumento del $\geq 7\%$ del peso inicial, a los 6 meses de tratamiento. v) La quetiapina reduce el riesgo de aumento del $\geq 7\%$ del peso inicial, a los 6 meses de tratamiento. vi) No se han obtenido resultados significativos respecto al aumento de peso en relación con el estilo de vida de estos pacientes. vii) Existe una asociación entre el incremento del IMC y el desarrollo de riesgo cardiometabólico. viii) La variante alélica C (CT o CC) del rs1049353, gen *CNR1*, parece asociarse con un mayor riesgo de aumento del $\geq 7\%$ del peso inicial, a los 6 meses de tratamiento con antipsicóticos. ix) La variante alélica G (CG o GG) del SNP rs7566605, gen *INSIG2*, parece asociarse con un menor riesgo de aumento del $\geq 7\%$ del peso inicial, a los 6 meses de tratamiento con antipsicóticos. x) Existe una necesidad de implementación de intervenciones específicas en pacientes tratados con antipsicóticos. xi) Un estudio de seguimiento de pacientes en las condiciones habituales permite conocer la realidad del uso de la medicación, su seguridad y su efectividad.

Palabras clave: antipsicótico, aumento de peso, estudio observacional, hábitos de vida, índice de masa corporal, perímetro de cintura, peso corporal, polimorfismos genéticos.

Overall index
Índice general

Tables index	XLI
Figures index	XLV
Images index.....	XLIX
Abbreviations	LIII
Foreword.....	LIX
1. Background	1
1.1. Antipsychotics.....	3
1.2. Weight gain and other metabolic side effects of atypical antipsychotics	5
1.3. Influence of the environmental factors on the body weight	8
1.4. Influence of the genetic factors on the body weight	8
2. Hypothesis and aims	11
3. Methods	15
3.1. Design	17
3.2. Study subjects	18
3.3. Variables	19
3.4. Procedure	20
3.4.1. Patients recruitment	20
3.4.2. Patients follow-up.....	21
3.5. Genotyping.....	24
3.5.1. Processing and storage of the blood samples	24
3.5.2. Selection of the genetic SNPs.....	25
3.5.3. Gene sequence	27
3.6. Statistical analysis.....	27
3.6.1. Entry of the information into the database	27
3.6.2. Hardy-Weinberg equilibrium	28
3.6.3. Statistical tests	28
3.7. Additional considerations.....	29
3.7.1. Financing.....	29
3.7.2. Ethical and legal considerations.....	30
4. Results	33
4.1. Patients recruitment and follow-up	35
4.2. Descriptive study.....	36
4.2.1. Sociodemographic characteristics of the sample	36
4.2.2. Clinical characteristics of the sample.....	39
4.2.3. Nutritional and lifestyle characteristics of the sample	45
4.2.4. Anthropometric characteristics of the sample	47
4.2.5. Genetic characteristics of the sample.....	52
4.3. Risk factors of weight gain.....	55
5. Discussion	57
5.1. Use of antipsychotics	60
5.2. Risk factors of weight gain.....	62
5.3. Nutritional and metabolic issues	68
5.4. Limitations and strengths.	71

6. Conclusions	75
7. Bibliography	81
8. Appendixes	93
I. List of the collaborating centers.....	95
II. Patient Information Sheet.....	99
III. Informed consent for people older than 18 years.....	103
IV. Informed consent for people under the age of 18 years.....	107
V. Cases-controls selection	111
VI. Scales and variables calculated	117
VII. Case Report Form.....	127
VIII. Sample processing	147
IX. Approvals	153
X. Additional documentation	161
XI. Dissemination	167

Índice de tablas	XLI
Índice de figuras	XLV
Índice de imágenes	XLIX
Abreviaturas.....	LIII
Prólogo	LIX
1. Introducción	1
1.1. Antipsicóticos.....	3
1.2. Aumento de peso y otras reacciones adversas metabólicas de los antipsicóticos atípicos	5
1.3. Influencia de factores ambientales en el peso corporal	8
1.4. Influencia de factores genéticos en el peso corporal.....	8
2. Hipótesis y objetivos.....	11
3. Material y Métodos.....	15
3.1. Diseño	17
3.2. Sujetos del estudio.....	18
3.3. Variables.....	19
3.4. Procedimiento.....	20
3.4.1. Reclutamiento de pacientes	20
3.4.2. Seguimiento de pacientes.....	21
3.5. Genotipado.....	24
3.5.1. Procesamiento y almacenamiento muestras de sangre	24
3.5.2. Selección de los polimorfismos genéticos.....	25
3.5.3. Secuencia genética	27
3.6. Análisis estadístico	27
3.6.1. Introducción de la información en la base de datos	27
3.6.2. Equilibrio de Hardy-Weinberg.....	28
3.6.3. Pruebas estadísticas.....	28
3.7. Otras consideraciones	29
3.7.1. Financiación.....	29
3.7.2. Consideraciones éticas y legales.....	30
4. Resultados	33
4.1. Reclutamiento y seguimiento de pacientes	35
4.2. Estudio descriptivo	36
4.2.1. Características sociodemográficas de la muestra	36
4.2.2. Características clínicas de la muestra	39
4.2.3. Características nutricionales y hábitos de vida de la muestra.....	45
4.2.4. Características antropométricas de la muestra	47
4.2.5. Características genéticas de la muestra	52
4.3. Factores de riesgo del aumento de peso.....	55

5.	Discusión	57
5.1.	Utilización de los antipsicóticos.....	60
5.2.	Factores de riesgo del aumento de peso	62
5.3.	Aspectos nutricionales y metabólicos	68
5.4.	Limitaciones y fortalezas	71
6.	Conclusiones	75
7.	Bibliografía	81
8.	Anexos	93
I.	Lista de centros colaboradores	95
II.	Hoja información al paciente.....	99
III.	Consentimiento Informado para mayores 18 años	103
IV.	Consentimiento Informado para menores 18 años	107
V.	Método de selección de casos y controles	111
VI.	Escalas y variables calculadas	117
VII.	Cuaderno de Recogida de Datos	127
VIII.	Procesamiento muestras	147
IX.	Autorizaciones	153
X.	Otra documentación	161
XI.	Difusión	167

Índice de tablas

- Tabla 1. Distribución de la recogida de datos por entrevistas 24
- Tabla 2. Polimorfismos seleccionados..... 26
- Tabla 3. Distribución de las características sociodemográficas entre los grupos en comparación 38
- Tabla 4. Distribución de las características clínicas en los grupos en comparación 40
- Tabla 5. Distribución de las características clínicas de las escalas de evaluación psiquiátrica en los grupos en comparación..... 41
- Tabla 6. Distribución de los hábitos tóxicos en los grupos en comparación 42
- Tabla 7. Distribución de las características farmacológicas en los grupos en comparación 44
- Tabla 8. Distribución de las características de hábitos de vida en los grupos en comparación 46
- Tabla 9. Distribución de las características antropométricas en los grupos en comparación 51
- Tabla 10. Distribución de las características genéticas de la muestra en los grupos en comparación 52
- Tabla 10 bis. Enlaces de los polimorfismos analizados, con cobertura suficiente 164
- Tabla 11. Asociación entre el aumento del $\geq 7\%$ del peso inicial y distintos factores de riesgo..... 55
- Tabla 12. Asociación entre el aumento del peso inicial y la presencia de ciertos polimorfismos 55
- Tabla 13. Equivalencias de Dosis Diarias Definidas 123
- Tabla 14. Coeficientes para calcular el Factor de Actividad..... 123
- Tabla 15. Correlación entre los casos y el consumo de los once antipsicóticos del estudio 165
- Tabla 16. Correlación entre el incremento de categoría de IMC y el incremento de la CCI..... 166

Índice de figuras

- Figura 1. Diagrama de flujo del reclutamiento y seguimiento de pacientes..... 37
- Figura 2. Edad y distribución en los grupos en comparación..... 37
- Figura 3. Distribución de los diagnósticos psiquiátricos principales en la muestra 39
- Figura 4. Distribución de las DDD acumuladas de los antipsicóticos en la muestra 43
- Figura 5. Distribución del número de fármacos totales consumidos por la muestra 45
- Figura 6. Evolución del peso corporal en los grupos en comparación 48
- Figura 7. Evolución del IMC por grupos de estudio..... 48
- Figura 8. Evolución de la circunferencia de la cintura por grupos de estudio..... 49
- Figura 9. Ejemplo de evolución del peso para los pacientes incluidos en el estudio 114
- Figura 10. Ejemplos de pesos calculados (paciente 9) según las aproximaciones de la rescta y del polimorfismo de grado 2 115

Índice de imágenes

- Imagen 1. Magnapure..... 149
- Imagen 2. Escaneado del código de barras de las eluciones del kit del Magnapure 149
- Imagen 3. Kit comercial y puntas del Magnapure 150
- Imagen 4. Colocación del material dentro del Magnapure 151
- Imagen 5. Página web del Estudio Ícaro 171

Abreviaturas

- μ l: Microlitro
- ADN (DNA): Ácido desoxirribonucleico (Deoxyribonucleic acid)
- AEMPS: Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios
- AEPD: Agencia Española de Protección de Datos. The Spanish Data Protection Agency
- AgRP: Proteína r-agouti
- ANKK1: Ankyrin repeat and kinase domain containing 1. Es una enzima que en los humanos está codificada por el gen ANKK1
- BDNF: Brain-derived neurotrophic factor (Factor neurotrófico derivado del cerebro). Es una proteína que en los humanos está codificada por el gen *BDNF*
- CCI: Circunferencia de cintura
- CEIC: Comité Ético de Investigación Clínica
- CESME: Centro de Estudios sobre la Seguridad de los Medicamentos
- CGI: Clinical Global Impression. Impresión clínica Global
- cm: centímetros
- CNO-11: Clasificación Nacional de Ocupaciones 2011
- *CNR1*: Cannabinoid receptor 1 (receptor cannabinoide de tipo 1)
- CRD: Cuaderno de Recogida de Datos
- DDD: Defined Daily Dose. Dosis Diaria Definida
- DE: Desviación Estándar
- DRD2: Dopamine receptor D2 (Receptor D2 de dopamina). Proteína que, en los seres humanos, está codificada por el gen DRD2
- DSM-IV: Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders. Manual diagnóstico y estadístico de los trastornos mentales versión IV
- EDTA: ácido etildiaminotetraacético
- EEAG: Escala de Evaluación de la Actividad Global
- EMA: European Medicines Agency. Agencia Europea del Medicamento
- FA: Factor de Actividad
- FAAH: Fatty acid amide hydrolase. En los seres humanos, es codificada por el gen FAAH
- FEAFES: Federación de Asociaciones de Familiares y Personas con Enfermedad Mental

- FTO: Fat mass and obesity-associated protein. Es una enzima que en los humanos está codificada por el gen FTO localizado en el cromosoma 16
- GNB3: Guanine nucleotide-binding protein subunit beta-3. Es una proteína que en los humanos está codificada por el gen GNB3
- HTR2A: hydroxytryptamine (serotonin) receptor 2A, G protein-coupled 2C. Subtipo del receptor 5-HT2 que pertenece a la familia de receptores de serotonina y es un receptor acoplado a proteína G
- HTR2C: hydroxytryptamine (serotonin) receptor 2C. Es un subtipo del receptor 5-HT que se une al neurotransmisor serotonina endógena
- IBGM: Instituto de Biología y Genética Molecular
- IC: Intervalo de Confianza
- IDF: International Diabetes Federation. Federación Internacional de Diabetes
- IFE: Instituto de Farmacoepidemiología
- IMC (BMI): Índice de Masa Corporal (Body Mass Index)
- INSIG2: Insulin induced gene 2. Es una proteína que en los humanos está codificada por el gen *INSIG2*
- kg/m²: kilogramos entre metros al cuadrado
- kg: kilogramos
- LEP: Leptina
- LEPR: Leptin receptor. Es una proteína que en los humanos está codificada por el gen LEPR
- MC3R: Receptor de melanocortina 3
- MC4R: Receptor de melanocortina 4
- mg: miligramos
- ml: mililitros
- mmHg: milímetros de mercurio
- NPY: Neuropeptido Y
- OMS: Organización Mundial de la Salud
- OR: Odds Ratio
- POMC: Proopiomelanocortina, polipéptido precursor de otras proteínas
- PPARG: Peroxisome Proliferator-Activated Receptor Gamma. Es un receptor nuclear de tipo II que en los humanos está codificada por el gen PPARG
- RI: Rango Intercuartílico. Percentiles 25 y 75

- SNP: Single Nucleotide Polymorphism. Polimorfismo de un único nucleótido
- UPC: University Psychiatric Centre. Centro Universitario Psiquiátrico
- α -MSH: Hormona melanocito estimulante α

Prólogo

El estudio que se presenta se ha llevado a cabo con parte de la abundante información recogida en el marco del estudio Ícaro (<http://www.uva.es/estudioicaro>). Se trata de un estudio de seguimiento de pacientes que inician tratamiento con antipsicóticos, por cualquier indicación, que tiene como objetivos principales determinar los factores genéticos y ambientales en la evolución del peso corporal de dichos pacientes. Esta línea de investigación es coordinada por el Centro de Estudios para la Seguridad de los Medicamentos (CESME) de la Universidad de Valladolid, y en ella participan las áreas de Farmacología, Psiquiatría, Nutrición y actualmente Enfermería de la Universidad de Valladolid, lo que muestra pues su carácter interdisciplinar.

El reclutamiento de los pacientes del estudio se lleva a cabo principalmente mediante una red de investigadores colaboradores que pertenecen a hospitales, otras instituciones sanitarias, residencias de larga estancia... Las entrevistas para la recogida de datos son realizadas por monitoras del estudio, debidamente entrenadas, en 4 momentos: basal, 3 meses, 6 meses y 12 meses. Precisamente la doctoranda, Verónica Velasco González, ha sido la monitora principal del estudio durante los años 2009 a 2013. El estudio ha

sido financiado de forma continuada hasta la fecha por medio de 4 proyectos de concurrencia competitiva (tres autonómicos y uno nacional).

La Tesis Doctoral que se presenta opta a la mención "doctor internacional", y ciertamente representa la internacionalización del estudio dada la estancia de trabajo de la doctoranda en la KU Leuven, en Lovaina (Bélgica). A nuestro juicio, otros valores añadidos del estudio son la integración de la investigación con la farmacovigilancia y notificación de diversas reacciones adversas, la inclusión de federaciones de asociaciones de usuarios FEAFES y FEAPS en las actividades del estudio, y también la utilización de datos parciales del estudio para la formación de jóvenes investigadores, por medio de la realización durante varios cursos académicos de Trabajos de Fin de Grado, Trabajos de Fin de Master y la presente Tesis Doctoral.

En este marco, la presente Tesis Doctoral constituye en todo caso el primer estudio de casos y controles anidados en la cohorte recogida, que estudia la influencia de factores ambientales y genéticos en la evolución del peso corporal en una amplia muestra de pacientes, así como sus implicaciones respecto al riesgo cardiovascular y el posible papel del profesional de enfermería. Así, a partir de todos los datos recogidos hasta la fecha, se han seleccionado un conjunto de variables sociodemográficas, clínicas, farmacológicas, nutricionales y antropométricas que se comparan entre el grupo de casos (pacientes que desarrollan un incremento de peso $\geq 7\%$ del peso inicial a los 6 meses) y controles (pacientes que no desarrollan dicho incremento de peso).

El trabajo que se presenta está estructurado en los apartados convencionales de: Introducción, Material y Métodos, Resultados, Discusión y Bibliografía. A ello se añade un apartado final, quizá menos habitual, Anexos, con documentación complementaria del estudio, que puede ampliar la información disponible y el trabajo realizado hasta ahora, así como constituir material de trabajo útil para investigadores actuales o tal vez futuros.

1. Introducción

En este capítulo se presentan en primer lugar los aspectos más relevantes de los antipsicóticos (aspectos farmacológicos, reacciones adversas más frecuentes, y su uso actual); en segundo lugar, se describirá con más detalle el aumento de peso y otras reacciones adversas metabólicas de los antipsicóticos atípicos; en tercero, la influencia de diversos factores ambientales; en cuarto, la influencia factores genéticos en el desarrollo del incremento del peso corporal, asociado a fármacos antipsicóticos y por último, a modo de resumen, unas consideraciones finales sobre el aumento de peso en pacientes tratados con antipsicóticos.

1.1 Antipsicóticos

Los antipsicóticos, también llamados neurolepticos, fueron sintetizados en la década de los años cincuenta; en la actualidad constituyen la base del tratamiento no sólo de la esquizofrenia, sino también de otros trastornos psiquiátricos y neurológicos (Ceruelo Bermejo and García Rodicio, 2007; De Hert *et al.*, 2012). La clasificación más utilizada es la que distingue entre antipsicóticos de primera generación o típicos y los antipsicóticos de segunda generación o atípicos. Entre los primeros se encuentran clorpromazina, flufenazina, haloperidol, molindona, perfenazina, pimozida y tioridazina, y entre los segundos amisulprida, asenapina, clozapina, iloperidona, lurasidona,

olanzapina, paliperidona, quetiapina, risperidona, sertindol, ziprasidona, y zotepina (De Hert *et al.*, 2012). Los antipsicóticos aunque poseen afinidad por diversos receptores, como los muscarínicos M1, histaminérgicos H1, adrenérgicos α_1 (Bernardo M, 2011), tienen en común su antagonismo de los receptores dopamiérgicos D₂ (Carvajal García-Pando *et al.*, 2004).

Se acepta que el perfil de toxicidad de los antipsicóticos atípicos, los más utilizados, es diferente al de los antipsicóticos clásicos o típicos. Mientras que esto últimos se asocian sobre todo con síntomas extrapiramidales, hiperprolactinemia, sedación, efectos colinérgicos, hipotensión ortostática, síndrome neuroléptico maligno o prolongación del intervalo QT los atípicos se asocian con reacciones metabólicas.

A pesar de los numerosos y graves efectos adversos, el uso de esta medicación está muy extendido. En los últimos años los antipsicóticos han aumentado su consumo en España de manera notable (Carvajal and García del Pozo, 2008); en EE.UU. los antipsicóticos son en la actualidad uno de los grupos de fármacos en los que se concentra el mayor gasto sanitario destinado a medicamentos (IMSHealth, 2011). Esta medicación se utiliza tanto en diversas edades: niños — donde el uso es cada vez mayor (Correll *et al.*, 2009a; De Hert *et al.*, 2011a; De Hert *et al.*, 2012; Kemp *et al.*, 2013) y los efectos adversos continúan siendo poco claros (Reekie *et al.*, 2015) —, adultos jóvenes y personas mayores (Carvajal and Martín Arias, 2012), como en diversos trastornos: esquizofrenias y otras psicosis, episodios maniacos asociados a trastornos bipolares, cuadros de agitación y otros problemas de conducta, etc. Por otra parte, el patrón de uso se ha modificado, ha aumentado el uso de los llamados antipsicóticos atípicos y ha disminuido en paralelo el uso de los típicos.

El uso de varios antipsicóticos de forma simultánea es una práctica frecuente en psiquiatría. Si a esto añadimos el uso concomitante de otras medicaciones, la probabilidad de que aparezcan reacciones adversas solo debido a interacciones entre los fármacos es muy elevada; se hace pues

necesario en estos pacientes un control estrecho de la medicación (Carvajal and Martín Arias, 2012; Correll *et al.*, 2011a; Goodwin *et al.*, 2011).

1.2 Aumento de peso y otras reacciones adversas metabólicas de los antipsicóticos atípicos

Entre las reacciones metabólicas que producen, destaca el aumento de peso y la obesidad (Carvajal and Martín Arias, 2012; Carvajal *et al.*, 2011); este aumento de peso podría ser independiente de otras alteraciones metabólicas como la diabetes. En un metaanálisis, muy citado, el aumento de peso tras 10 semanas de tratamiento a dosis estándar fue de 4,4 Kg para clozapina, 4,1 para olanzapina, 2,9 para sertindol, 2,1 para risperidona y 0,04 Kg para ziprasidona (Allison *et al.*, 1999); no se daban datos para la quetiapina. Un metaanálisis más reciente compara unos antipsicóticos con otros y da unas cifras de aumento de peso coincidentes con las anteriores (Rummel-Kluge *et al.*, 2010). En el estudio EUFEST, se observó que el aumento medio después de un año de tratamiento oscilaba de 1 kg, con aripiprazol o ziprasidona, a cerca de 14 kg con olanzapina (Kahn *et al.*, 2008). Otro estudio, llevado a cabo en pacientes con esquizofrenia crónica (n=1493), muestra que el porcentaje de aumento de peso superior al 7% fue del 30% en los tratados con olanzapina, del 16% con quetiapina, del 14% con risperidona y del 7% con ziprasidona (Estudio CATIE, (Lieberman *et al.*, 2005)). En España, un estudio llevado a cabo en 164 pacientes que recibían antipsicóticos por primera vez detectó un aumento de peso a los 3 meses de 3,8 Kg con haloperidol, 5,9 Kg con risperidona y 8,4 Kg con olanzapina; al año, el incremento medio osciló entre 8,9 Kg en pacientes con risperidona y 10,9 Kg en aquellos con olanzapina (Perez-Iglesias *et al.*, 2008a). El aumento de peso y la obesidad dan lugar con frecuencia a incumplimiento terapéutico y, por tanto, a una mayor morbimortalidad, a una mayor probabilidad de recaídas y a una peor calidad de vida (Correll and Malhotra, 2004b; Müller *et al.*, 2004; Wirshing, 2001) Además, los antipsicóticos pueden inducir otros efectos metabólicos como diabetes e hiperlipidemias que en conjunto conforman el síndrome metabólico (Hasnain *et al.*, 2012; Naumovska *et al.*, 2015; Teff *et al.*, 2013). Se ha propuesto, en consecuencia, el tratamiento de este

aumento de peso con metformina (Jarskog *et al.*, 2013; Wang *et al.*, 2012; Wu *et al.*, 2008). Hay que señalar que las alteraciones metabólicas que producen los antipsicóticos aumentan de manera considerable el riesgo de patología cardiovascular grave en estos pacientes y, por ende, la mortalidad (Musil *et al.*, 2015; Naumovska *et al.*, 2015).

El aumento de peso es probablemente la reacción más preocupante ya que con frecuencia da lugar al abandono de la medicación; este abandono de la medicación conlleva un aumento de las recaídas, una disminución de la efectividad del tratamiento y un aumento de los costes del tratamiento (Correll and Malhotra, 2004a; Müller *et al.*, 2004; Wirshing, 2001). En el estudio CATIE, un 74% de pacientes interrumpió el tratamiento antes de los 18 meses previstos (1061 de 1432 pacientes); aunque la duración del tratamiento fue mayor en los pacientes tratados con olanzapina, esta se asoció con más abandonos por aumento de peso o efectos metabólicos graves (Lieberman *et al.*, 2005). También las consecuencias clínicas del aumento de peso son graves; entre ellas se encuentran la hipertensión, la diabetes, los accidentes cerebrovasculares y la muerte súbita. Es bien conocido pues que la obesidad se asocia con una mayor morbilidad y una mayor mortalidad de los pacientes (Correll and Malhotra, 2004a; De Hert *et al.*, 2011b; Maayan and Correll, 2010; Müller *et al.*, 2004; Wirshing, 2001). Otros factores, como los factores ambientales y los genéticos, pueden influir también en el aumento de peso asociado al tratamiento con antipsicóticos.

Durante los últimos años se han publicado numerosos e importantes estudios en pacientes tratados con antipsicóticos, tanto ensayos clínicos como estudios observacionales. Entre los primeros destacan el estudio CATIE, ya mencionado, ensayo clínico doble ciego, cuyo objetivo era comparar la perfenazina frente a los antipsicóticos atípicos en 1493 pacientes, de entre 18 a 65 años, diagnosticados de esquizofrenia y reclutados en 57 centros estadounidenses durante 18 meses (Lieberman *et al.*, 2005); el estudio CUtLASS, sobre la calidad de vida, efectos adversos de los antipsicóticos, satisfacción y costes del tratamiento de 227 personas con edades comprendidas entre 18 a 65 años y diagnosticadas de esquizofrenia o

trastornos asociados, de 14 centros diferentes, durante 12, 26 y 56 semanas (Jones *et al.*, 2006); el estudio TEOSS, donde se examinaba la eficacia y seguridad de risperidona, olanzapina y molindona en pacientes con esquizofrenia y trastornos relacionados en fase aguda de adolescentes de entre 8 a 19 años durante 44 semanas (Findling *et al.*, 2010); el estudio SCoP, cuyo objetivo era comparar la asociación del sertindol con el aumento del riesgo de mortalidad o presencia de efectos cardiacos que requieran hospitalización frente a la risperidona, en 9858 pacientes, mayores de 18 años y con esquizofrenia (Thomas *et al.*, 2010) y el estudio EUFEST, donde se investigó sobre la prevalencia de los efectos metabólicos en pacientes de 18 a 40 años con primer episodio de esquizofrenia, tratados con haloperidol, amisulprida, olanzapina, quetiapina o ziprasidona, durante 52 semanas (Fleischhacker *et al.*, 2013; Volavka *et al.*, 2011).

Entre los estudios observacionales sobresalen el estudio RODOS-UK, revisión retrospectiva cuyo objetivo fue la comparación del tratamiento con olanzapina y risperidona de 501 pacientes hospitalizados y diagnosticados de esquizofrenia o de trastorno esquizoafectivo (Taylor *et al.*, 2003); el SOHO, cuyo objetivo fue la comparación de la efectividad de la clozapina, olanzapina, quetiapina, risperidona y haloperidol en el tratamiento de la agresividad a través del seguimiento, durante tres años, de una cohorte de 7665 pacientes esquizofrénicos ambulatorios con inicio o cambio a un nuevo tratamiento antipsicótico (Bitter *et al.*, 2005; Haro *et al.*, 2006); y el estudio ECOL, seguimiento de una cohorte de 1810 pacientes mayores de 18 años y con esquizofrenia, durante 12 meses, para estudiar las dosis utilizadas de la olanzapina y las características de los pacientes (Gasquet *et al.*, 2009).

En España cabría señalar, el estudio EFESO, donde se realiza la evaluación de la seguridad y tolerancia de la olanzapina en una cohorte de 2128 pacientes esquizofrénicos ambulatorios que inician tratamiento con dicho antipsicótico frente a otra cohorte de 821 pacientes tratados con otros fármacos, durante 6 meses. El rango de edad fue de 14 a 91 años (Gomez *et al.*, 2000); el PAFIP, 172 pacientes diagnosticados de esquizofrenia, trastorno esquizofreniforme, esquizoafectivo, psicosis reactiva breve, trastorno

esquizotípico de la personalidad o psicosis no especificada fueron evaluados para investigar la respuesta al tratamiento antipsicótico durante el primer episodio de psicosis no afectiva. (Crespo-Facorro *et al.*, 2007); el CLAMORS, estudio retrospectivo multicéntrico, en el que 117 psiquiatras españoles de 91 centros clínicos diferentes reclutaron a 1452 pacientes ambulatorios, diagnosticados de esquizofrenia, trastorno esquizofreniforme o esquizoafectivo y con tratamiento antipsicótico durante al menos 12 semanas, para evaluar la prevalencia de la enfermedad coronaria y del síndrome metabólico con dichos fármacos (Bobes *et al.*, 2007) y el SPHERE, donde se evaluó el uso de risperidona inyectable de larga duración en episodios de exarcebación aguda de la esquizofrenia en una cohorte de 1232 pacientes (De la Gandara *et al.*, 2009).

1.3. Influencia de factores ambientales en el peso corporal

Un elemento a tener en cuenta en relación con el peso es el estilo de vida de estos pacientes. Los pacientes esquizofrénicos pueden ser descritos a este respecto como una "población vulnerable" por llevar una vida más sedentaria y tener malos hábitos alimentarios lo que repercute en una menor esperanza de vida (Bradshaw *et al.*, 2005). Se admite que los factores relacionados con el estilo de vida, como dietas poco saludables, consumo excesivo de tabaco y escasa actividad física, representan un riesgo adicional al tratamiento con antipsicóticos (Bobes *et al.*, 2010; Roberts and Bailey, 2011; Vancampfort *et al.*, 2010; Vancampfort *et al.*, 2013); resulta por lo tanto necesario controlar el estilo de vida de estos pacientes para poder realizar una adecuada e individualizada educación para la salud al objetivo de prevenir o disminuir los múltiples efectos adversos de estos fármacos.

1.4. Influencia de factores genéticos en el peso corporal

Al igual que los factores ambientales, en la actualidad se concede gran importancia a la influencia de factores genéticos que influirían a través de modificaciones en la síntesis y actuación de distintos mediadores. El incremento de ciertos péptidos —proteína r-agouti (AgRP) y el neuropéptido Y

(NPY) — en el hipotálamo, se correlaciona con un aumento del apetito; la grelina, una hormona que se secreta en la mucosa del estómago, induce la producción de esos péptidos, aumentando así el apetito. Otras sustancias como la leptina, liberada a partir del tejido adiposo, disminuyen por el contrario la producción de NPY y AgRP y aumentan la actividad de proopiomelanocortina (POMC), un precursor de la hormona estimulante de los melanocitos (α -MSH) (Munzberg and Myers, 2005); la inyección de esta hormona a nivel central disminuye la ingesta de comida, al parecer por bloqueo de los receptores de melanocortina 3 y 4 (MC3R y MC4R). Es conocido que la causa de obesidad de origen genético más común en humanos, es el déficit de MC4R (Farooqi and O'Rahilly, 2006). En un estudio de genoma completo llevado a cabo en pacientes que recibieron por primera vez antipsicóticos atípicos durante 12 semanas (n=139) se identificó un locus cercano al gen MC4R asociado al aumento de peso (Malhotra *et al.*, 2012). Las sustancias neurotransmisoras histamina y serotonina también tienen un papel destacado en la ingesta de los alimentos; la histamina, mediante la activación de los receptores H1 en el hipotálamo inhibe la ingesta de alimentos, mientras que la serotonina aumenta la sensación de saciedad estimulando la secreción de POMC, un efecto mediado por los receptores serotoninérgicos 5-HT_{2C}. Los antipsicóticos bloquean algunos de estos receptores. En concreto, el aumento de peso asociado a los antipsicóticos se correlaciona con la afinidad por los receptores H1 y 5-HT_{2C}; la olanzapina y la clozapina tienen una gran afinidad por estos receptores. También los receptores dopaminérgicos D2 tienen un papel importante en el aumento de peso. El bloqueo de esos receptores dopaminérgicos produce hiperprolactinemia; esto a su vez es causa de una disminución de la sensibilidad a la insulina y de un aumento en los depósitos de grasa. Este bloqueo sería necesario para que se produzcan los efectos estimulantes del apetito de los antagonistas serotoninérgicos 5-HT_{2C}; es conocido que el aripiprazol, potente bloqueante de los receptores 5-HT_{2C} y débil bloqueante de los receptores D2, produce un aumento de peso de menor magnitud. En relación con algunas hormonas mencionadas, se ha observado en una muestra de pacientes no tratados previamente con antipsicóticos (n=70), que el tratamiento con varios antipsicóticos produce un incremento notable del peso (10,2 kg) que se correlacionaba con un aumento de los niveles de

insulina en ayunas (3,9 mU/mL), de leptina (6,8 ng/mL) y de grelina (15,5 fmol/mL) (Perez-Iglesias *et al.*, 2008b). Los factores genéticos como explicación de los trastornos metabólicos asociados al uso de antipsicóticos han adquirido un gran interés en los últimos años. Se acepta que estos factores desempeñan un papel destacado en la regulación del peso corporal (Balt *et al.*, 2011; Gesteira *et al.*, 2010); en un estudio sobre este particular se analizaron las variaciones en el Índice de Masa Corporal (IMC) en pares de gemelos monocigóticos antes y después de ser tratados con clozapina u olanzapina y se comparan con lo que ocurre en pares de hermanos no gemelos tratados con esa misma medicación (Gebhardt *et al.*, 2010); la correlación entre las variaciones en el IMC en los pares de gemelos era mayor ($r=0,87$) que en los pares de hermanos no gemelos ($r=0,56$). Se estimó así una heredabilidad para este carácter del 60% ($h^2=0,6$). Hasta la fecha, los estudios realizados sobre la influencia de los factores genéticos en el aumento de peso asociado a antipsicóticos atípicos se han centrado en los genes involucrados en rutas metabólicas relacionadas con la obesidad (leptina, proopiomelanocortina, grelina, adiponectina, factor de necrosis tumoral -TNF-, receptor del glucocorticoide); en los genes que codifican los receptores modulados por antipsicóticos (serotonina, histamina, dopamina, otros receptores); en los genes que codifican enzimas del metabolismo (CYP1A2, CYP2D6, CYP3A4); transportadores (5HTT) y otros (MDR1) (Balt *et al.*, 2011); habría que añadir el gen de la melanocortina comentado con anterioridad.

El estudio de las interacciones entre factores genéticos y ambientales ha cobrado un gran interés en los últimos años; en un estudio reciente se ha observado una interacción entre ciertos polimorfismos genéticos y el hábito tabáquico que explicaría en gran medida la aparición de síndrome metabólico (Yevtushenko *et al.*, 2008).

2. Hipótesis y objetivos

Hipótesis

Los factores ambientales, de estilo de vida y genéticos influyen en la evolución del peso corporal a los 6 meses, en pacientes que inician tratamiento con antipsicóticos.

Objetivo principal

Conocer la influencia de factores biológicos y ambientales en la evolución del peso corporal en pacientes que inician tratamiento con antipsicóticos.

Objetivos secundarios

- 1.** Conocer la relación de los factores sociodemográficos en la evolución del peso corporal en pacientes que inician tratamiento con antipsicóticos.
- 2.** Conocer la relación de los factores clínicos en la evolución del peso corporal en pacientes que inician tratamiento con antipsicóticos.
- 3.** Conocer la relación de los factores farmacológicos en la evolución del peso corporal en pacientes que inician tratamiento con antipsicóticos.
- 4.** Conocer la relación de los factores de estilo de vida en la evolución del peso corporal en pacientes que inician tratamiento con antipsicóticos.
- 5.** Conocer la relación de los factores genéticos en la evolución del peso corporal en pacientes que inician tratamiento con antipsicóticos.

3. Material y Métodos

En este capítulo se exponen los siguientes contenidos: en primer lugar, el diseño del estudio; en segundo, las características de los sujetos; en tercer lugar, las variables a analizar; en cuarto, el procedimiento: descripción del reclutamiento y seguimiento de los pacientes; en quinto lugar, el genotipado: descripción del procesamiento y almacenamiento, selección de los polimorfismos genéticos y secuenciación genética; en sexto, el análisis estadístico realizado: introducción de la información en la base de datos, equilibrio de Hardy-Weinbeg y pruebas estadísticas utilizadas; en séptimo, la financiación del proyecto, y en último lugar, las consideraciones éticas y legales.

3.1 Diseño

Se trata de un estudio multicéntrico, observacional, y prospectivo de casos y controles anidados en una cohorte de pacientes en tratamiento con uno o varios antipsicóticos.

El proyecto ha sido coordinado por el Centro de Estudios sobre la Seguridad de los Medicamentos (CESME), anterior Instituto de Farmacoepidemiología (IFE), ubicado en la Facultad de Medicina de la Universidad de Valladolid.

El periodo de reclutamiento de pacientes se ha realizado desde el 18 de marzo de 2010 (fecha en la que el estudio recibió la autorización para su inicio) hasta el 31 de diciembre de 2014.

3.2 **Gi ^Yhcg`XY`^Yghi X]c`**

La muestra está formada por aquellos pacientes con inicio de tratamiento de uno o más antipsicóticos, de los centros colaboradores del estudio: consulta privada, centro de salud, centro de salud mental, farmacia, hospital de día, hospitalización de agudos, larga estancia-hospitalización, residencia sociosanitaria, asociaciones de pacientes (Anexo I).

Criterios de inclusión

- Ser mayor de 14 años.
- Prescripción, por cualquier diagnóstico, de uno o varios antipsicóticos comercializados en España.
- No haber pasado más de un mes desde el inicio del tratamiento con antipsicóticos.
- Una vez leída la hoja de información al paciente (Anexo II), firma del consentimiento informado. (Anexos III y IV).

Criterios de exclusión

- Obesidad en el momento inicial con un índice de masa corporal igual o superior a 35 kg/m² (IMC ≥ 35).
- No cumplir los criterios de inclusión del tratamiento anteriormente mencionadas.

Se ha considerado como caso a los pacientes que a los 180 días desde el inicio del tratamiento antipsicótico presentaron un incremento igual o superior a un 7% de su peso inicial, y control a los pacientes que, durante dicho periodo, no desarrollaron una variación de su peso inicial igual o superior al 7% (Anexo V).

3.3 Variables

Se ha considerado como variable principal y dependiente la variación del 7% del peso inicial, y como variables independientes el tratamiento antipsicótico del paciente, así como sus determinantes genéticos.

Se han recogido las siguientes variables:

- Datos sociodemográficos: nombre y apellidos del paciente, fecha de nacimiento, edad (años), sexo, dirección postal, teléfono, provincia, lugar de residencia, estado civil, nivel educativo, profesión actual, situación laboral.
- Datos de filiación: especialista de contacto que ha reclutado al paciente, lugar de captación, fecha de inclusión en el estudio, fecha de realización de cada entrevista, lugar de realización de cada entrevista.
- Datos clínicos somáticos: antecedentes personales relevantes cardiovasculares, tumores, grandes intervenciones quirúrgicas, metabólicos y antecedentes familiares de obesidad, hipertensión arterial, diabetes, dislipemias.
- Datos clínicos psiquiátricos: diagnóstico psiquiátrico actual (según criterios DSM-IV (American Psychiatric Association, 1997), 2002), presencia de ingreso actual, antecedentes psiquiátricos personales, antecedentes psiquiátricos familiares, consumo de sustancias tóxicas, impresión clínica global (CGI) (Anexo VI), escala de evaluación de la actividad global (EEAG) (Anexo VI).
- Datos nutricionales: Cuestionario de hábitos alimenticios: estado del apetito, de la saciedad, lugar de realización de las ingestas, patrón del número de comidas diarias, alimentos consumidos entre las comidas principales, alimentos preferidos, alimentos rechazados y peso habitual.
- Datos de actividad física: Horas de sueño diarias, horas de jornada laboral, situación laboral y actividades que realiza a lo largo del día.
- Determinación de variables antropométricas: peso (kg), talla (cm), perímetro braquial (cm), circunferencia de la cintura (CCi) (cm), perímetro de cadera (cm), frecuencia cardíaca (latidos /minuto), tensión arterial sistólica (mmHg) y tensión arterial diastólica (mmHg).

- Anamnesis farmacológica: Aunque los principales fármacos del estudio son los antipsicóticos, se ha registrado para el tratamiento con cualquier fármaco: fecha de inicio, nombre del fármaco, dosis por comprimido, posología, dosis total diaria, fecha de fin, cambios de dosis.
- Polimorfismos genéticos: Esta variable se explicará en el apartado *Genotipado*
- Variables calculadas (Anexo VI):
 - Índice de comorbilidad de Charlson
 - Dosis Diaria Definida acumulada de antipsicóticos
 - Factor de Actividad Global
 - Catalogación de la obesidad abdominal según la CCI
 - Índice de masa corporal (IMC) (kg/m^2)
 - Categorización del IMC según la edad

3.4 Procedimiento

3.4.1 Reclutamiento de pacientes

La captación de los pacientes se ha llevado a cabo por los miembros del equipo investigador que desempeñan actividad asistencial, así como por medio de una red de investigadores colaboradores formada por psiquiatras, médicos de atención primaria, médicos geriatras, farmacéuticos, psicólogos o enfermeras, en el ámbito de Castilla y León. Dicha red se ha establecido con motivo del desarrollo del estudio Ícaro y en la actualidad dicha red está integrada por 40 investigadores colaboradores.

Ante la identificación de un paciente que reunía los criterios para ser incluido en el estudio, el investigador colaborador le invitó a participar exponiéndole, con la ayuda de la hoja de información al paciente, diseñada a tal efecto (Anexo II), las principales características del estudio. Una vez que el paciente o su tutor legal, en los casos en los que el paciente estaba incapacitado legalmente, firmaron el

consentimiento informado (Anexo III), los investigadores colaboradores contactaron con las monitoras del estudio correspondientes, para facilitarlas los datos de contacto de los pacientes incluidos. En pacientes menores de 18 años se utilizó un consentimiento adaptado en el que se recogió la firma del menor y la sus tutores legales (Anexo IV).

3.4.2 Seguimiento de pacientes

Al tratarse de un estudio multicéntrico, ha sido necesaria la presencia de diferentes enfermeras que han realizado las funciones de monitora: recogida de datos y seguimiento de los pacientes. Todas ellas han recibido una formación previa para evitar la presencia de posibles sesgos en la recogida de datos.

Las monitoras se han distribuido en los siguientes centros: CESME (el centro coordinador) en Valladolid, Complejo Asistencial Hospital General de Segovia, Hospital Virgen del Mirón de Soria y Hospital San Agustín de Avilés (una monitora en cada centro).

Las monitoras de Segovia, Soria y Avilés, entrevistaron a los pacientes de los centros de dichas provincias, mientras que la monitora de Valladolid, se encargó de la recogida de datos del resto de centros, desplazándose hasta ellos.

El periodo de seguimiento ha sido de 6 meses, habiéndose realizado 3 entrevistas: basal, a los 3 meses y a los 6 meses. Las entrevistas se han llevado a cabo en salas acondicionada a tal efecto en el centro coordinador, en los diferentes hospitales y centros de atención primaria, y excepcionalmente en casas de los pacientes, farmacias, etc.

Entrevista basal

En la primera entrevista, realizada lo más próxima al día de inclusión en el estudio, se resolvieron todas las dudas que tuvieron los pacientes sobre su participación en el estudio, y posteriormente se recogieron

todas las variables descritas en el apartado anterior de *variables*, incluidas en el Cuaderno de

Recogida de Datos (CRD) (Anexo VII). La duración aproximada de esta entrevista fue de una hora.

Para la determinación de las variables antropométricas, se siguió un protocolo estandarizado:

- Peso corporal: Se colocó al sujeto de pie, descalzo y en ropa interior, en el centro de la plataforma de la báscula y sin ningún punto de apoyo, de manera que se distribuyese el peso por igual en ambos pies. Se utilizó la báscula de suelo validada, seca modelo 877 (rango 0,1 a 200 kg), con una precisión de 100 g.
- Talla: El paciente de pie, descalzo, con la cabeza de forma que el plano de Frankfurt (línea imaginaria trazada desde el extremo inferior de la órbita hasta el borde superior del conducto auditivo externo) sea horizontal, con los pies juntos, las rodillas estiradas y los talones, glúteos y la parte superior de la espalda en contacto con el tallímetro. instrumento validado utilizado, tallímetro portátil seca modelo 217 (rango 20-205cm), con una precisión de 0,1 cm.
- Perímetros: El paciente se colocó erguido, con las rodillas en extensión y mirada al infinito. En el momento de tomar el perímetro la cinta métrica se mantuvo con una tensión constante minimizando el espacio entre la piel y la cinta, pero sin comprimir excesivamente los tejidos blandos. La lectura de la medición se realizó con los ojos a la altura de la cinta para evitar errores en paralelismo.
 - *Braquial*: Medido en el punto medio entre el acromion y el olecranon.
 - *Cintura*: El perímetro se tomó en la línea horizontal que se encontraba equidistante de la última costilla y la cresta ilíaca.

- *Cadera*: En el punto de máxima circunferencia horizontal sobre las nalgas.

La medición de los perímetros se realizó con la cinta antropométrica validada, seca modelo 201 (rango 0-205 cm), flexible y no elástica de 1 mm de precisión.

Por último, se extrajo una muestra de 18 ml de sangre periférica en tubos con anticoagulante EDTA.

Una vez recogidos todos los datos se acordó con el paciente la fecha aproximada de la segunda entrevista a los 3 meses.

Entrevistas 3 y 6 meses

Una semana antes de la fecha acordada para la siguiente entrevista, se realizó una llamada telefónica recordando la misma.

En las siguientes entrevistas a los 3 y 6 meses, con una duración aproximada de 30 minutos, se recogieron los datos de registro de la fecha y lugar de la entrevista, situación actual laboral de los pacientes, actualización de las posibles enfermedades padecidas por los pacientes, tratamiento farmacológico y consumo de tóxicos desde la última entrevista, cambios en el diagnóstico psiquiátrico, CGI, EAAG, encuesta completa sobre los datos nutricionales, de actividad física y determinación de variables antropométricas.

En la Tabla 1 se presenta la distribución de la recogida de datos en cada entrevista. En relación a las variables calculadas, descritas en el apartado de *variables*, a excepción del índice de Charlson que se ha calculado únicamente en la entrevista basal, se calcularon todas las demás para cada uno de los tres puntos de recogida de datos.

Tabla 1. Distribución de la recogida de datos por entrevistas.

	Basal	3 meses	6 meses
		Fecha entrevista	Fecha entrevista
Datos sociodemográficos	todas	Lugar entrevista	Lugar entrevista
		Situación laboral	Situación laboral
Datos clínicos somáticos	todas	Nuevas enfermedades	Nuevas enfermedades
		Cambios diagnóstico	Cambios diagnóstico
Datos clínicos psiquiátricos	todas	psiquiátrico	psiquiátrico
		Consumo de tóxicos	Consumo de tóxicos
		CGI	CGI
		EAAG	EAAG
Datos nutricionales	todas	todas	todas
Datos de actividad física	todas	todas	todas
Determinación de variables antropométricas	todas	todas	todas
Anamnesis farmacológica	todas	todas	todas
Extracción sanguínea	sí	no	no

3.5. Genotipado:

3.5.1 Procesamiento y almacenamiento muestras de sangre

El procesamiento de la sangre se realizó en el laboratorio siete de genética del Instituto de Biología y Genética Molecular (IBGM) de la Universidad de Valladolid por la monitora de Valladolid, previamente formada por el personal de dicho laboratorio. Las muestras procedentes de los centros de Segovia, Soria y Avilés fueron enviadas al centro coordinador por mensajería rápida, respetando las normas de anonimización y conservación de las muestras.

A partir de la muestra de sangre recogida en la primera entrevista, 18 ml en dos tubos de 9 ml con EDTA, de uno de los tubos, se realizó una

extracción de ADN mediante extractor automático MagnaPure compact y kit comercial (ROCHE), el resto de la muestra de ese tubo fue procesada para aislamiento de dos pellets o conjuntos de linfocitos (Anexo VIII).

La muestra de ADN, los dos pellets de linfocitos y el segundo tubo de sangre completa de 9 ml, previamente anonimizados, fueron almacenados a -20°C como reserva de muestra de cada paciente, en el biobanco del Centro de Hemoterapia y Hemodonación de Castilla y León.

Posteriormente las alícuotas de 1000 µl de ADN de cada paciente fueron enviadas al laboratorio externo contratado para el genotipado de los polimorfismos.

3.5.2 Selección de los marcadores genéticos

Los marcadores genéticos se han seleccionado por procedimiento de "SNP candidato". Se trata de un test directo de asociación entre una variante putativa funcional (polimorfismo de un único nucleótido o SNP) y el riesgo de enfermedad. En este caso, se establece un gen candidato de antemano en base a estudios previos o evidencia experimental biológica y, posteriormente, se seleccionan los SNPs de interés en cada uno a través de diferentes herramientas de búsqueda

(SNPedia, Pupasuite). Para nuestro estudio, y tras una búsqueda optimizada, y el diseño de primers, han resultado seleccionados 75 SNPs (Tabla 2) en 24 regiones genómicas de diferentes genes.

Tabla 2. Polimorfismos seleccionados

SNP ID	gen	cromosoma	posición	alelo	Frecuencia del alelo menor/Recuento del alelo menor
rs324420	FAAH	1	46870761	C/A	A=0.2616/1310
rs1137101	LEPR	1	66058513	A/G	A=0.1258/630
rs7566605	<i>INSIG2</i>	2	118836025	C/G	C=0.2859/1432
rs17587100	<i>INSIG2</i>	2	118838410	A/C	C=0.0537/269
rs10490624	<i>INSIG2</i>	2	118862492	A/G	C=0.0849/425
rs17047764	<i>INSIG2</i>	2	118868582	G/C	C=0.2083/1043
rs11889497	<i>INSIG2</i>	2	118862464	G/T	G=0.1088/545
rs1801282	PPARG	3	12393125	C/G	G=0.0703/352
rs1049353	<i>CNR1</i>	6	88853635	A/G	T=0.1294/648
rs7799039	LEP	7	127878783	G/A	A=0.4016/2011
rs791615	LEP	7	127878740	A/G	A=0.0122/61
rs72550733		7	127878658	A/G	A=0.0329/165
rs7798338	LEP	7	127878639	A/G	G=0.0264/132
rs72563764		7	127878782	C/T	T=0.0028/14
rs72563765		7	127878580	A/C	C=0.0371/186
rs6265	BDNF	11	27679916	A/G	T=0.2013/1008
rs1800497	ANKK1	11	113270828	C/T	A=0.3257/1631
rs1799732	DRD2	11	113346251:113346252	-/G -/C	-=0.2416/1210
rs17115461	ANKK1	11	113270728	A/G	G=0.0905/453
rs1799978	DRD2	11	113346351	A/G	C=0.1190/596
rs7104979	ANKK1	11	113270478	C/T	T=0.0050/25
rs1048218	BDNF	11	27679887	G/T	NA
rs1048220	BDNF	11	27679738	G/T	NA
rs1048221	BDNF	11	27679732	G/T	NA
rs17115461	ANKK1	11	113270728	A/G	G=0.0905/453
rs55787008	ANKK1	11	113270475	C/T	T=0.0020/10
rs55849504	ANKK1	11	113270649	A/G	G=0.0008/4
rs56006094	ANKK1	11	113270699	A/G	G=0.0431/216
rs8192466	BDNF	11	27680107	A/C/T	A=0.0008/4
rs5443	GNB3	12	6954875	C/T	NA
rs5442	GNB3	12	6954864	A/G	NA
rs28395776		12	6954888	C/T	NA
rs6313	HTR2A	13	47469940	C/T	A=0.4413/2210
rs1805055	HTR2A	13	47469968	A/C/G	T=0.0156/78
rs9939609	FTO	16	53820527	T/A	A=0.3401/1703
rs76804286	FTO	16	53820512	A/G	A=0.0082/41
rs9926289	FTO	16	53820503	A/G	A=0.3401/1703
rs4795541		17	28564317	A/G	NA
rs17782313	cerca pseudogen LOC342784, cerca MC4R	18	57851097	T/C	C=0.2400/1202
rs489693	cerca MC4R	18	57882787	C/A	A=0.3512/1759
rs2229616	MC4R	18	58039276	A/G	T=0.0162/81
rs8087522	MC4R	18	58040478	G/A	A=0.3588/1797
rs11872992	MC4R	18	58040587	G/A	A=0.1258/630
rs17066842	MC4R	18	58040624	A/G	A=0.0749/375
rs1016862	MC4R	18	58039077	G/T	NA
rs13447323	MC4R	18	58039494	C/T	NA
rs13447325	MC4R	18	58039473	A/T	NA
rs13447326	MC4R	18	58039350	C/T	NA
rs13447327	MC4R	18	58039301	A/C/G/T	NA
rs13447328	MC4R	18	58039300	A/G/T	T=0.0002/1
rs13447329	MC4R	18	58039248	C/T	NA
rs13447330	MC4R	18	58039221	C/T	NA
rs13447331	MC4R	18	58039203	C/T	NA
rs13447332	MC4R	18	58039090	C/T	NA

(Continuación Tabla 2)

rs2282556	MC4R	18	58039291	C/T	NA
rs11083750	APOE	19	45411858	A/C/G/T	NA
rs11542027	APOE	19	45412197	C/T	NA
rs11542030	APOE	19	45412167	C/T	NA
rs11542032	APOE	19	45412118	A/G	NA
rs11542034	APOE	19	45412002	A/G	NA
rs11542035	APOE	19	45411963	A/G	NA
rs11542040	APOE	19	45411857	A/C	NA
rs11542041	APOE	19	45411947	A/C/T	T=0.0002/1
rs28931577	APOE	19	45411902	A/G	NA
rs28931578	APOE	19	45412008	A/C/G	NA
rs41382345	APOE	19	45411969	A/T	NA
rs429358	APOE	19	45411941	C/T	C=0.1506/754
rs7412	APOE	19	45412079	C/T	T=0.0751/376
rs769455	APOE	19	45412040	C/T	T=0.0074/37
rs5946226	HTR2C	X	114138187	C/T	C=0.1918/724
rs3813928	HTR2C	X	113818282	G/A	A=0.1348/509
rs3813929	HTR2C	X	113818520	C/T	T=0.1348/509
rs518147	HTR2C	X	113818582	G/C	C=0.3126/1180
rs6318	HTR2C	X	113965735	G/C	C=0.1658/626
rs1414334	HTR2C	X	114138144	C/G	C=0.1918/724

3.5.3 Secuenciación genética

Para su realización se han utilizado las siguientes técnicas de biología molecular:

- Diseño de las 24 regiones genómicas seleccionadas (amplicones).
- Amplificación de regiones (PCR) en Access Array.
- Validación de las amplificaciones (bioanalizador, fluorometría o Nanodrop).
- "Pooleo" y lavado adicional (gel de agarosa).
- Cuantificación por emPCR en 454 (ROCHE).

3.6 Análisis estadístico

3.6.1 Introducción de la información en la base de datos

Los datos anonimizados se han introducido en una base de datos confeccionada con el programa estadístico IBM SPSS v. 20, inscrita en el Registro General de Protección de Datos del fichero de datos en conformidad con lo establecido en la Ley Orgánica 15/1999, de 13 de diciembre, de Protección de Datos de Carácter Personal.

3.6.2 Equilibrio de Hardy-Weinberg

Se ha calculado el equilibrio de Hardy-Weinberg, que establece el número de frecuencias que deben observarse en una población para cada genotipo, según las frecuencias de sus alelos (Iniesta *et al.*, 2005). Al comparar el riesgo de la distribución de alelos entre casos y controles, el análisis es correcto cuando este equilibrio se cumple al menos en los controles (Iniesta *et al.*, 2005).

El análisis de la influencia de los polimorfismos genéticos en el incremento de peso $\geq 7\%$ del peso inicial, se estudió aparte siguiendo el modelo planteado en el artículo de Iniesta, R. (Iniesta *et al.*, 2005)

3.6.3 Pruebas estadísticas

En el análisis estadístico de los datos, las variables cualitativas se presentan como frecuencias absolutas y relativas (n, %), mientras que entre las cuantitativas, las que siguen una distribución compatible con la normalidad (analizado mediante el test de Kolgomorov-Smirnov) se presentan como medias (desviación estándar), y en caso contrario, como medianas [percentil 25- percentil 75]. Las diferencias entre los grupos en comparación (caso/control) se analizaron, para las variables categóricas, con el test de la Chi-cuadrado de Pearson. En aquellas variables cualitativas dicotómicas, cuando en el resultado del Chi-cuadrado de Pearson la frecuencia esperada fue inferior a 5 en alguna casilla, se cuantificó la significación exacta bilateral del estadístico exacto de Fisher. Respecto a las variables continuas, para la comparación de medias de aquellas que siguen una distribución compatible con la normalidad se ha utilizado el test de la t de Student, y en caso contrario, el test de U de Mann-Whitney. Las variaciones intra-grupo para las variables continuas se analizaron mediante la prueba de rangos de Wilcoxon. Se analizaron correlaciones bivariadas entre el incremento $\geq 7\%$ del peso basal y, el consumo de cada fármaco antipsicótico y, el incremento de categoría de IMC y de la Circunferencia de la Cintura (CCi). El estadístico utilizado fue el coeficiente de correlación r de Pearson.

Para analizar la influencia de diferentes factores sobre el incremento de peso se realizó una regresión logística multivariante por pasos hacia adelante con aquellas variables cuyos resultados fueron significativos en el análisis univariante. Con las variables que salieron significativas en esta primera regresión, realizó una segunda regresión logística, minimizando así el posible efecto de los valores perdidos en variables que finalmente no resultaron significativas. La bondad del ajuste se evaluó con la prueba de Hosmer-Lemeshow.

Para todos los análisis efectuados, se estableció el nivel de significación estadística de $p < 0,05$.

3.7 Otras consideraciones

3.7.1 Financiación

A pesar de la crisis económica que ha sufrido el país en los últimos años, el estudio Ícaro ha obtenido financiación de varias convocatorias competitivas nacionales y autonómicas:

- “Estudio de la influencia de ciertos polimorfismos genéticos en el aumento de peso asociado a los antipsicóticos atípicos” (Estudio Ícaro) (GR129); este proyecto fue financiado por la Consejería de Educación de la Junta de Castilla y León en el marco de las ayudas a los Grupos de Investigación de Excelencia. 2009-2011.
- “Estudio de seguimiento de pacientes tratados con antipsicóticos. Intervención para la optimización de tratamientos” (EC11-395), desarrollado con una ayuda para la Investigación Clínica Independiente del Instituto de Salud Carlos III. 2011-2012.
- “Interacciones entre factores de riesgo genéticos y ambientales en los efectos metabólicos graves asociados al uso de antipsicóticos. Estudio de seguimiento de pacientes tratados con antipsicóticos” (BIO/VA20/13) con la ayuda de la Consejería de Sanidad de la Junta de Castilla y León. 2013.
- “Aumento de peso asociado al uso de antipsicóticos; interacciones entre factores genéticos y ambientales. Estudio de cohortes” (VA315U14),

financiado por la Consejería de Educación de la Junta de Castilla y León. 2015-2017.

También se ha obtenido financiación de las Ayudas para la asistencia a cursos, congresos y jornadas relevantes para el desarrollo de tesis doctorales, convocatoria 2013 de la Universidad de Valladolid que ha permitido el desarrollo de la estancia de la doctoranda en el University Psychiatric Centre (UPC). KU Leuven - University of Leuven, Campus of Kortenberg, Belgium, para la obtención de la mención "Doctor internacional".

3.7.2 Consideraciones éticas y legales

Durante la realización del presente e proyecto de investigación, se han tenido en cuenta, siempre, las prescripciones de la ley 14/2007, de 3 de julio, de Investigación biomédica y los preceptos éticos formulados en la Orden SAS 3470/2009 de 16 de diciembre, sobre estudios posautorización de tipo observacional para medicamentos de uso humano, la Declaración de Helsinki de la Asociación Médica mundial sobre principios éticos para las investigaciones médicas en seres humanos y en sus posteriores revisiones, así como aquellos exigidos por la normativa aplicable en función de las características del estudio, y la Ley Orgánica 15/1999, de 13 de diciembre, de Protección de Datos de Carácter Personal.

El estudio cuenta con las siguientes autorizaciones (en el Anexo IX se incluyen las tres primeras):

- Comité Ético de Investigación Clínica (CEIC) de la Universidad de Valladolid.
- Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS).
- Consejería de Sanidad de la Junta de Castilla y León.
- CEIC del Hospital Clínico Universitario de Valladolid.
- CEIC del Hospital Universitario Río Hortega de Valladolid.
- Comité de Investigación del Complejo Asistencial Hospital General de Segovia.
- Comité de Dirección del Centro Asistencial San Juan de Dios de Palencia.

- Gerencia de Servicios Sociales de la Junta de Castilla y León.

El proyecto está inscrito en el registro de estudios observacionales de la *European Network of Centres for Pharmacoepidemiology and Pharmacovigilance* de la Agencia Europea del Medicamento (EMA) <http://www.encepp.eu/encepp/viewResource.htm?id=3468>, y en la Agencia Española de Protección de Datos (AEPD) http://www.agpd.es/portalwebAGPD/ficheros_inscritos/titularidad_publica/buqueda_general/resultado_publica_avanzada-ides-idphp.php?cfichero=bKRS5I573C59KrGOPxk1VQ%3D%3D.

El presente trabajo de investigación respeta igualmente todas las normas referentes a confidencialidad y respeto a la autonomía y la dignidad que puedan ser aplicables a los pacientes, en particular se ha pedido el consentimiento de los pacientes para la extracción de muestras de sangre y la realización de encuestas. Para la realización de los análisis, se ha dissociado la información que pudiera identificar a los pacientes del resto de los datos (anonimización).

Las muestras de sangre derivadas de este proyecto, están incluidas en el Biobanco del Centro de Hemoterapia y Hemodonación de Castilla y León, perteneciente al registro nacional de biobancos, cumpliendo el Real Decreto 1716/2011, de 18 de noviembre.

Se ha seguido también la normativa específica en relación a la notificación de sospechas de reacciones adversas medicamentosas mediante la tarjeta amarilla al Centro Regional de Farmacovigilancia de Castilla y León.

4. Resultados

En esta sección se presentan los resultados obtenidos en el estudio. Estos resultados se refieren, por orden, al reclutamiento de pacientes, las características sociodemográficas de la muestra, las características clínicas y farmacológicas, los datos sobre alimentación y de hábitos de vida, características antropométricas, características genéticas de la muestra y, por último los resultados del estudio analítico.

4.1 Reclutamiento de pacientes

Se ha dispuesto de una muestra inicial de 185 pacientes que cumplían los criterios de inclusión y fueron reclutados para el estudio; la evolución de esta muestra puede verse en el diagrama de flujo (Figura 1). De los 185 pacientes iniciales, 8 (4,3%) rehusaron colaborar en la entrevista inicial (basal); la entrevista inicial por tanto se realizó a 177 pacientes (95,7%). Con posterioridad, 30 pacientes (28,2% de la muestra inicial) fueron excluidos por diferentes motivos: pacientes con IMC basal ≥ 35 kg/m², 9; revocaciones de participación, 7; muerte, 6; otros motivos, 4 (3 con un tiempo del inicio del tratamiento antipsicótico superior a un mes y 1 por extravío de su CRD);

3 abandonos de tratamiento, y 1 por retirada del tratamiento antipsicótico. En la segunda entrevista, a los 3 meses, se recogieron por tanto datos de 147 pacientes. Entre esta segunda y la tercera se perdieron otros 10 pacientes (revocaron su participación, 2; abandonaron el tratamiento, 3; retirada del tratamiento antipsicótico, 5). Al finalizar, en la tercera y última entrevista a los 6 meses del inicio del tratamiento, se contó con 137 pacientes, un 74,0% de la muestra inicial. De estos 137 pacientes, 38 aumentaron un 7% o más su peso inicial durante el periodo de seguimiento (27,7%) y el resto, 99 pacientes, no lo aumentaron (72,3%).

4.2 Análisis descriptivo

4.2.1 Características sociodemográficas de la muestra

En la Tabla 3 se presenta la distribución de las principales características sociales y demográficas de la muestra entre los casos y los controles. El rango de edad de los pacientes de la muestra final abarcó desde los 15 a los 100 años, con una media de 55,15 años; la media de edad fue menor, y estadísticamente distinta, en el grupo de casos 43,39 años (Desviación Estándar= 20,72) que en el grupo de controles 59,66 años (DE= 24,23); en la Figura 2 se muestra la distribución de las edades de los grupos en comparación. Los pacientes menores de 55 años representaban el 84,2% de los casos frente al 46,5% de los controles.

En relación al nivel educativo, se observaron diferencias significativas entre casos y controles. En ambos grupos la situación laboral inicial de la mayoría de pacientes era de baja, incapacidad, paro o jubilación (casos, 60,5%; controles, 72,7%). La distribución por sexo, provincia, lugar de residencia, estado civil, profesión y lugar de captación, no fue estadísticamente distinta entre casos y controles.

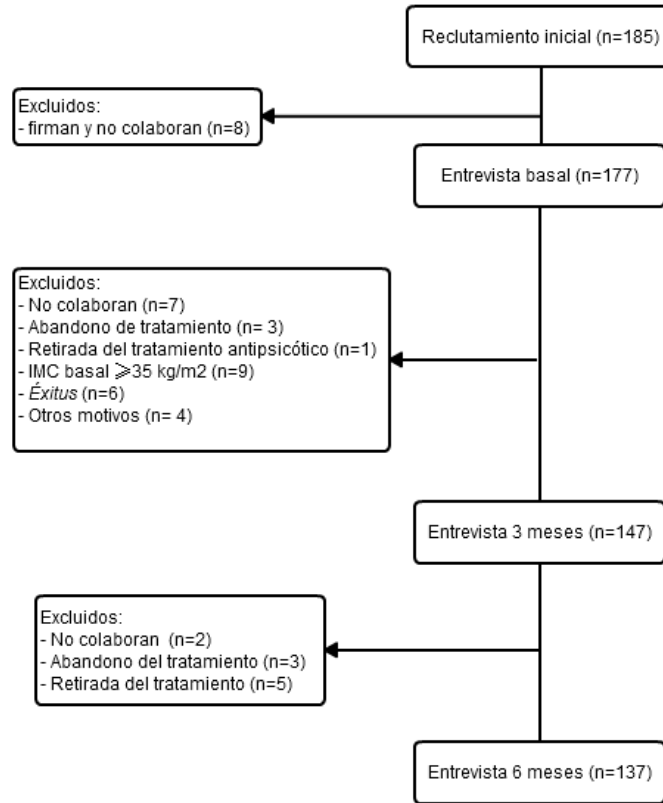


Figura 1. Diagrama de flujo del reclutamiento y seguimiento de pacientes

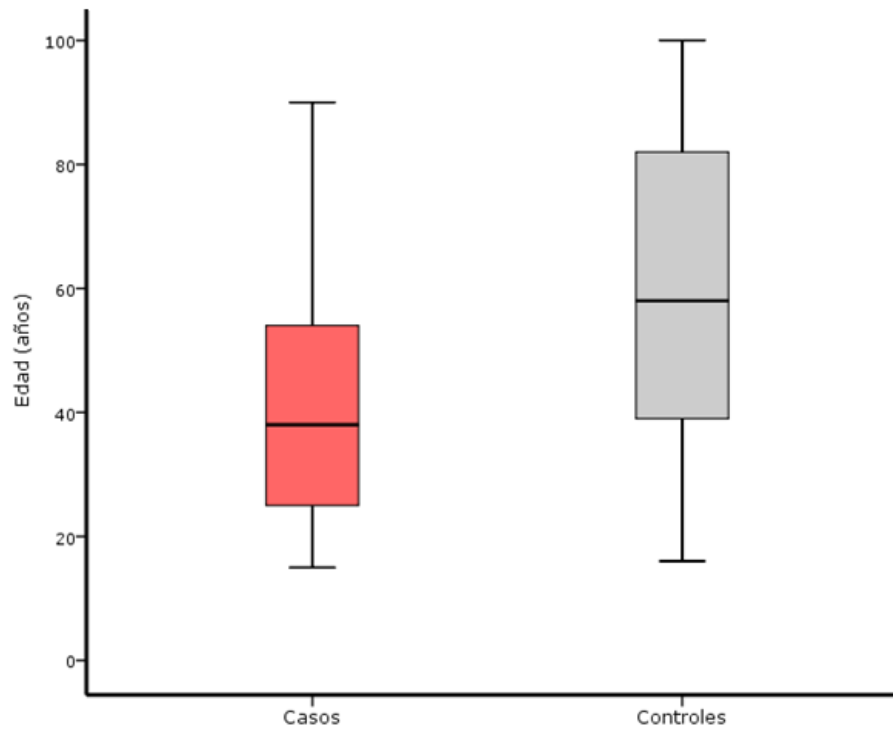


Figura 2. Edad y distribución en los grupos en comparación

Tabla 3. Distribución de las características sociodemográficas entre los grupos en comparación

	Casos (n=38) n (%)	Controles (n=99) n (%)	Total n=137 n (%)	
Edad, media (DE)	43,39 (20,72)	59,66 (24,23)	55,15 (24,36)]	$p < 0,05$
<35 años	14 (36,8)	18 (18,2)	32 (23,4)	
35-55 años	18 (47,4)	28 (28,3)	46 (33,6)	$p < 0,05$
>55 años	6 (15,8)	53 (53,5)	59 (43,1)	
Sexo				
Mujer	23 (60,5)	64 (64,6)	87 (63,5)	
Hombre	15 (39,5)	35 (35,4)	50 (36,5)	$p > 0,05$
Provincia				
Asturias	0 (0,0)	1 (1,0)	1 (0,7)	
Ávila	4 (10,5)	11 (11,1)	15 (10,9)	
Burgos	1 (2,6)	0 (0,0)	1 (0,7)	
León	3 (7,9)	6 (6,1)	9 (6,6)	
Palencia	7 (18,4)	30 (30,3)	37 (27,0)	
Salamanca	2 (5,3)	3 (3,0)	5 (3,6)	$p > 0,05$
Segovia	3 (7,9)	8 (8,1)	11 (8,0)	
Soria	1 (2,6)	7 (7,1)	8 (5,8)	
Valladolid	12 (31,6)	26 (26,3)	38 (27,7)	
Zamora	5 (13,2)	7 (7,1)	12 (8,8)	
Lugar de residencia				
Rural	11 (28,9)	17 (17,2)	28 (20,4)	
Urbana	27 (71,1)	82 (82,8)	109 (79,6)	$p > 0,05$
Estado civil ^a				
Soltero	18 (51,4)	28 (30,4)	46 (36,2)	
Casado	9 (25,7)	27 (29,3)	36 (28,3)	
Separado o divorciado	4 (11,4)	9 (9,8)	13 (10,2)	$p > 0,05$
Viudo	4 (11,4)	28 (30,4)	32 (25,2)	
Estudios ^b				
Básicos ^c	18 (48,6)	66 (71,0)	84 (64,6)	
Superiores ^d	19 (51,4)	27 (29,0)	46 (35,4)	$p < 0,05$
Situación laboral				
Activo, estudiante	15 (39,5)	27 (27,3)	42 (30,7)	
Baja, incapacitado	12 (31,6)	14 (14,1)	26 (19,0)	$p < 0,05$
Parado, jubilado	11 (28,9)	58 (58,6)	69 (50,4)	

^a Sin datos, 10 pacientes: 3 casos y 7 controles.

^b Sin datos, 7 pacientes: 1 caso y 6 controles.

^c Leer y escribir, primarios y secundarios.

^d Universitarios.

DE: Desviación Estándar.

4.2.2 Características clínicas de la muestra

Los casos tenían significativamente menos antecedentes de enfermedad metabólica que los controles (13,2% frente a 33,3%); no hubo diferencias significativas a este respecto en la distribución de los antecedentes de enfermedad cardiovascular, enfermedad psiquiátrica, ni los antecedentes familiares (Tabla 4). En cuanto a la enfermedad psiquiátrica en el momento de la captación, si hubo diferencias significativas; en los casos los diagnósticos más frecuentes fueron los trastornos psicóticos (39,5%), seguidos por la categoría residual de otros trastornos (31,6%), mientras que en los controles, los más frecuentes fueron los trastornos neurocognitivos (31,3%), trastornos psicóticos (24,2%) y otros trastornos (21,2%) (Véase Figura 3). En la comparación entre ambos grupos (Tabla 5), no se hallaron sin embargo diferencias estadísticamente significativas en el número de diagnósticos psiquiátricos, en los ingresos en el servicio de psiquiatría, ni en los resultados de las escalas psiquiátricas relacionadas con la gravedad y grado de mejoría de los pacientes (CGI) y de su actividad psicosocial general (EEAG).

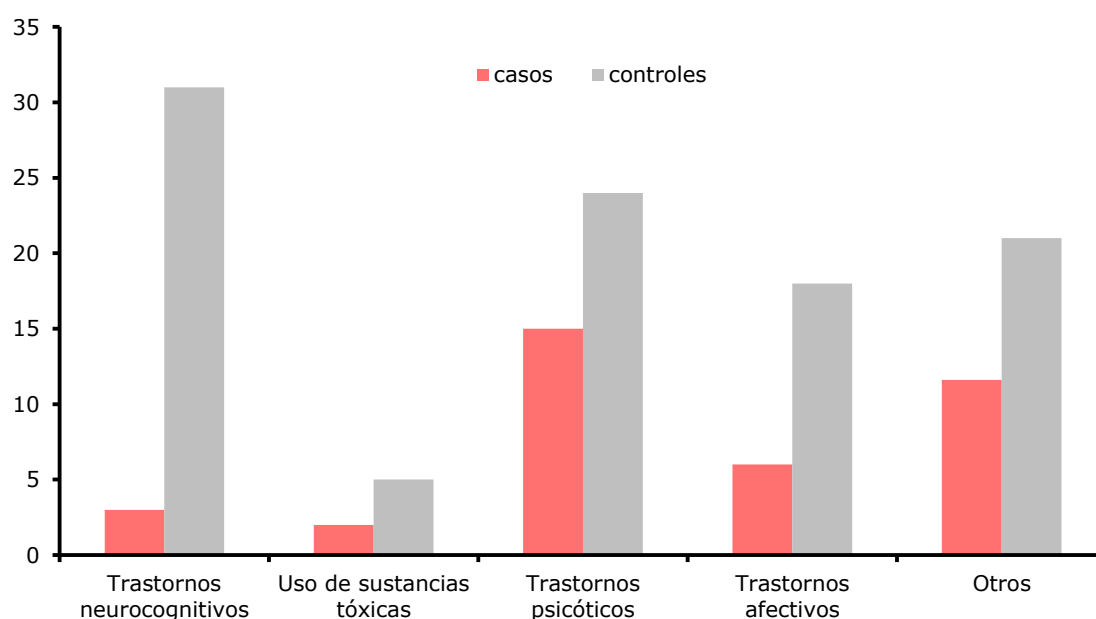


Figura 3. Distribución de los diagnósticos psiquiátricos principales en la muestra

Tabla 4. Distribución de las características clínicas en los grupos en comparación

	Casos (n=38) n (%)	Controles (n=99) n (%)	Total (n=137) n (%)	
<i>Enfermedad somática</i>				
Antecedentes personales				
Patología cardiovascular	9 (23,7)	38 (38,4)	47 (34,3)	p>0,05
Alteraciones metabólicas	5 (13,2)	33 (33,3)	38 (27,7)	p<0,05
Antecedentes familiares				
Patología cardiovascular	26 (68,4)	62 (62,6)	88 (64,2)	p>0,05
Obesidad	10 (26,3)	29 (29,3)	39 (28,5)	p>0,05
Diabetes	13 (34,2)	29 (29,3)	42 (30,7)	p>0,05
Dislipemias	11 (28,9)	22 (22,2)	33 (24,1)	p>0,05
<i>Enfermedad psiquiátrica</i>				
Antecedentes				
Personales	24 (63,2)	65 (65,7)	89 (65)	p>0,05
Familiares	19 (50)	37 (37,4)	56 (40,9)	p>0,05
Diagnóstico principal				
Trastornos neurocognitivos	3 (7,9)	31 (31,3)	34 (24,8)	
Uso de sustancias tóxicas	2 (5,3)	5 (5,1)	7 (5,1)	
Trastornos psicóticos	15 (39,5)	24 (24,2)	39 (28,5)	p<0,05
Trastornos afectivos	6 (15,8)	18 (18,2)	24 (17,5)	
Otros ^a	12 (31,6)	21 (21,2)	33 (24,1)	
Número de diagnósticos				
Uno	34 (89,5)	88 (88,9)	122 (89,1)	
Dos	3 (7,9)	10 (10,1)	13 (9,5)	p>0,05
Tres	1 (2,6)	1 (1)	2 (1,5)	
Ingresado en la captación ^b	15 (42,9)	28 (29,2)	43 (32,8)	p>0,05
<i>Índice de Charlson</i>				
Ausencia comorbilidad	33 (86,8)	63 (63,3)	96 (69,9)	
Comorbilidad baja	2 (5,3)	17 (17,3)	19 (14)	p<0,05
Comorbilidad alta	3 (7,9)	19 (19,4)	22 (16,2)	

^a Ver Anexo X

^b Sin datos, 6 pacientes: 3 casos y 3 controles.

La mayor parte de ambos grupos presentaba ausencia de comorbilidad medida a través del Índice de Charlson; sin embargo, la presencia de alta comorbilidad fue de un 7,9% en los casos frente a un 19,4% en los controles (Tabla 5).

Tabla 5. Distribución de los resultados de las escalas de evaluación psiquiátrica en los grupos en comparación

	Basal				A los 6 meses			
	Casos (n=38)	Controles (n=99)	Total (n=137)		Casos (n=38)	Controles (n=99)	Total (n=137)	
	n (%)	n (%)	n (%)		n (%)	n (%)	n (%)	
CGI_SI								
• No evaluado	3 (7,9)	9 (9,1)	12 (8,8)		4 (10,5)	7 (7,1)	11 (8,0)	
• Normal, no enfermo	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)		2 (5,3)	4 (4,0)	6 (4,4)	
• Dudosamente enfermo	1 (2,6)	1 (1,0)	2 (1,5)		4 (10,5)	13 (13,1)	17 (12,)	
• Levemente enfermo	0 (0,0)	8 (8,1)	8 (5,8)	p>0,05	8 (21,1)	27 (27,3)	35 (25,5)	p>0,05
• Moderadamente enfermo	18 (47,4)	59 (59,6)	77 (56,2)		12 (31,6)	32 (32,3)	44 (32,1)	
• Marcadamente enfermo	10 (26,3)	19 (19,2)	29 (21,2)		4 (10,5)	11 (11,1)	15 (10,9)	
• Gravemente enfermo	5 (13,2)	3 (3,0)	8 (5,8)		3 (7,9)	4 (4,0)	7 (5,1)	
• Extremadamente enfermo	1 (2,6)	0 (0,0)	1 (0,7)		1 (2,6)	1 (1,0)	2 (1,5)	
CGI_GI								
• No evaluado	3 (7,9)	9 (9,1)	12 (8,8)		4 (10,5)	7 (7,1)	11 (8,0)	
• Mucho mejor	0 (0,0)	5 (5,1)	5 (3,6)		10 (26,3)	20 (20,2)	30 (21,9)	
• Moderadamente mejor	4 (10,5)	11 (11,1)	15 (10,9)		11 (28,9)	19 (19,2)	30 (21,9)	
• Levemente mejor	5 (13,2)	14 (14,1)	19 (13,9)	p>0,05	3 (7,9)	14 (14,1)	17 (12,4)	p>0,05
• Sin cambios	26 (68,4)	60 (60,6)	86 (62,8)		4 (10,5)	25 (25,3)	29 (21,2)	
• Levemente peor	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)		5 (13,2)	7 (7,1)	12 (8,8)	
• Moderadamente peor	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)		1 (2,6)	4 (4,0)	5 (3,6)	
• Mucho peor	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)		0 (0,0)	3 (3,0)	3 (2,2)	
EEAG								
• Información inadecuada	3 (7,9)	9 (9,1)	12 (8,8)		4 (10,5)	7 (7,1)	11 (8,0)	
• 0-10	0 (0,0)	1 (1,0)	1 (0,7)		0 (0,0)	2 (2,0)	2 (1,5)	
• 11-20	0 (0,0)	1 (1,0)	1 (0,7)		0 (0,0)	2 (2,0)	2 (1,5)	
• 21-30	5 (13,2)	3 (3,0)	8 (5,8)		4 (10,5)	4 (4,0)	8 (5,8)	
• 31-40	6 (15,8)	8 (8,1)	14 (10,2)		2 (5,3)	7 (7,1)	9 (6,6)	
• 41-50	11 (28,9)	29 (29,3)	40 (29,2)	p>0,05	3 (7,9)	13 (13,1)	16 (11,7)	p>0,05
• 51-60	12 (31,6)	35 (35,4)	47 (34,3)		12(31,6)	24 (24,2)	36 (26,3)	
• 61-70	1 (2,6)	10 (10,1)	11 (8,0)		7 (18,4)	23 (23,2)	30 (21,9)	
• 71-80	0 (0,0)	2 (2,0)	2 (1,5)		4 (10,5)	8 (8,10)	12 (8,8)	
• 81-90	0 (0,0)	1 (1,0)	1 (0,7)		2 (5,3)	7 (7,10)	9 (6,6)	
•91-100	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)		0 (0,0)	2 (2,00)	2 (1,5)	

CGI, Clinical Global Impression. Impresión clínica Global; GCI_GI , Gravedad de la enfermedad; GCI_GI, Mejoría global; EEAG, Escala de Evaluación de la Actividad Global. (Anexo VI)

Tabla 6. Distribución de los hábitos tóxicos en los grupos de comparación

	Basal				A los 6 meses			
	Casos (n=38)	Controles (n=99)	Total (n=137)		Casos (n=38)	Controles (n=99)	Total (n=137)	
	n (%)	n (%)	n (%)		n (%)	n (%)	n (%)	
Tabaco ^a	22 (57,9)	28 (29,8)	50 (37,9)	$p < 0,05$	14 (45,2)	21 (24,1)	35 (29,7)	$p < 0,05$
Café ^a	7 (18,4)	18 (19,1)	25 (18,9)	$p > 0,05$	6 (19,4)	16 (18,4)	22 (18,6)	$p > 0,05$
Alcohol ^a	10 (26,3)	14 (14,9)	24 (18,2)	$p > 0,05$	5 (16,1)	1 (11,5)	15 (12,7)	$p > 0,05^+$
Cannabis ^a	2 (5,3)	3 (3,2)	5 (3,8)	$p > 0,05^+$	1 (3,2)	2 (2,3)	3 (2,5)	$p > 0,05^+$

⁺Resultado del test exacto de Fisher.

^a Sin datos 5 pacientes en el momento basal(5 controles) y 19 a los 6 meses (7 casos y 12 controles).

Entre los hábitos tóxicos (Tabla 6), cabe destacar el tabaquismo, mayor en los casos que en los controles; disminuyó en ambos grupos desde el momento de la primera entrevista hasta la tercera; el 80%, en ambos grupos, no refirió ingesta de café durante los 6 meses de seguimiento. Más de la mitad de la muestra no consumió alcohol o cannabis y, en su totalidad, no consumió cocaína, anfetaminas, alucinógenos ni opioides durante el periodo de seguimiento.

Los distintos antipsicóticos con los que se trataron los pacientes del estudio se muestran en la Tabla 7; los casos estuvieron expuestos con mayor frecuencia a risperidona (47,4%), olanzapina (34,2%) y aripiprazol (28,9%); mientras que en el grupo de los controles fue a risperidona (46,5%), quetiapina (26,3%), olanzapina y aripiprazol (12,1% en ambos). La proporción de pacientes en tratamiento con aripiprazol 28,9% (n= 11) y olanzapina 34,2% (n= 13) fue significativamente superior en el grupo que incrementó un 7% o más su peso inicial respecto a los pacientes que no desarrollaron este incremento, 12,1% (n= 12) para ambos antipsicóticos, mientras que la frecuencia de consumo de quetiapina en el grupo control 26,3% (n= 26) fue más elevada que el grupo de casos 7,9% (n=3).

Así mismo, existe una correlación positiva entre los casos (incremento $\geq 7\%$ del peso inicial) y el consumo de olanzapina y aripiprazol y una correlación negativa con el consumo de quetiapina (Tabla 15, Anexo X). Se ha observado que el 31,6% (n=12) de los casos y el 19,2% (n=19) de los controles, recibieron tratamiento con más de un antipsicótico en algún momento durante el periodo de seguimiento. Las combinaciones con una correlación positiva fueron amisulprida-aripiprazol, asenapina-olanzapina, y asenapina-paliperidona, y con correlación negativa aripiprazol-quetiapina, aripiprazol-risperidona, olanzapina-risperidona, paliperidona-risperidona y quetiapina-risperidona (Tabla 15, Anexo X); si bien no se hallaron diferencias significativas en la polimedicación antipsicótica, pero sí en la comparación de las dosis acumuladas de estos antipsicóticos transformadas a Dosis Diaria Definida (DDD) acumuladas siendo superior en los casos que en los controles (Figura 4).

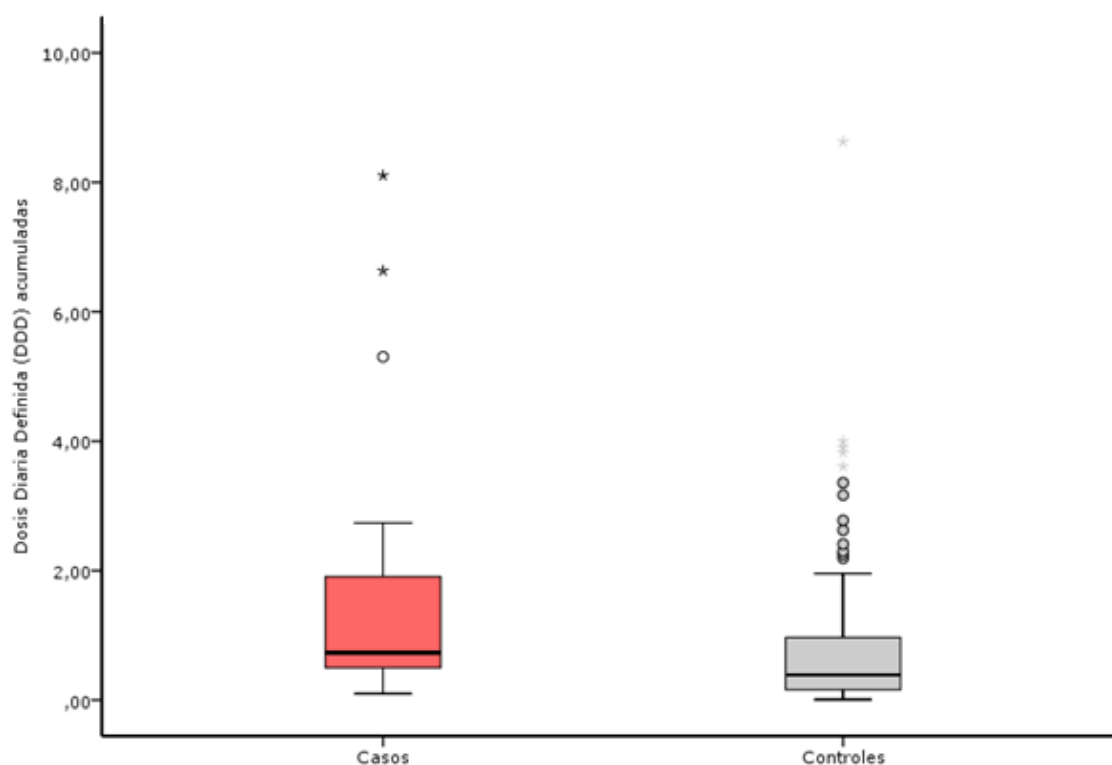


Figura 4. Distribución de las DDD acumuladas de los antipsicóticos en la muestra

Tabla 7. Distribución de los distintos tratamientos farmacológicos en los grupos en comparación

	Casos (n=38)	Controles (n=99)	Total (n=137)	
	n (%)	n (%)	N (%)	
Antipsicóticos				
Amisulprida	1 (2,6)	0 (0,0)	1 (0,7)	P>0,05 ⁺
Aripiprazol	11 (28,9)	12 (12,1)	23 (16,8)	P<0,05
Asenapina	1 (2,6)	2 (2,0)	3 (2,2)	P>0,05 ⁺
Haloperidol	3 (7,9)	8 (8,1)	11 (8,0)	P>0,05 ⁺
Olanzapina	13 (34,2)	12 (12,1)	25 (18,2)	P<0,05
Paliperidona	4 (10,5)	8 (8,1)	12 (8,8)	P>0,05 ⁺
Quetiapina	3 (7,9)	26 (26,3)	29 (21,9)	P<0,05
Risperidona	18 (47,4)	46 (46,5)	64 (46,7)	P>0,05
Sulpirida	1 (2,6)	1 (1,0)	2 (1,5)	P>0,05 ⁺
Tiaprida	0 (0,0)	4 (4,0)	4 (2,9)	P>0,05 ⁺
Ziprasidona	0 (0,0)	1 (1,0)	1 (0,7)	P>0,05 ⁺
Número de antipsicóticos ^a	1,0 [1,0-2,0]	1,0 [1,0-1,0]	1,0 [1,0-1,0]	P>0,05
Uno	26 (68,4)	80 (80,8)	106 (77,4)	
Dos	10 (26,3)	17 (17,2)	27 (19,7)	P>0,05
Tres o más	2 (5,2)	2 (2,0)	4 (2,9)	
DDD acumuladas ^a	142,5 [24,63-177,0]	65,0 [70,2-285,6]	89 [32,7-201,4]	P<0,05*
Antidiabéticos ^b	1 (2,6)	11 (11,1)	12 (8,8)	P>0,05 ⁺
Psicoanalépticos ^c	9 (23,7)	19 (19,2)	28 (20,4)	P>0,05
Corticoides	1 (2,6)	3 (3,0)	4 (2,9)	P>0,05 ⁺
Número total de fármacos ^a	5,0 [3,0-8,0]	6,0 [4,0-11,0]	6,0 [4,0-10,0]	P>0,05
<5 fármacos	15 (39,5)	33 (33,3)	48 (35,0)	P>0,05
≥5 fármacos	23 (60,5)	66 (66,7)	89 (65,0)	

^a Expresado como medianas Y RI (Rango Intercuartílico)

^b Orales e Insulinas

*p<0,05 en los tests de Kolmogorov Smirnov y U de Mann-Whitney

⁺Resultado del test exacto de Fisher

El número total de fármacos fue mayor en los controles que en los casos, sin diferencias significativas. No se encontraron diferencias significativas debidas al uso de antidiabéticos orales, insulinas, algunos psicoanalépticos, y

corticoides; tampoco fueron significativas las diferencias debidas a la toma de más de cinco fármacos cuando se comparan con los que toman menos de cinco. La distribución de la proporción fue uniforme para ambos grupos, con dos tercios de los pacientes de cada grupo, pertenecientes a la categoría de pacientes más medicados (Tabla 7; Figura 5).

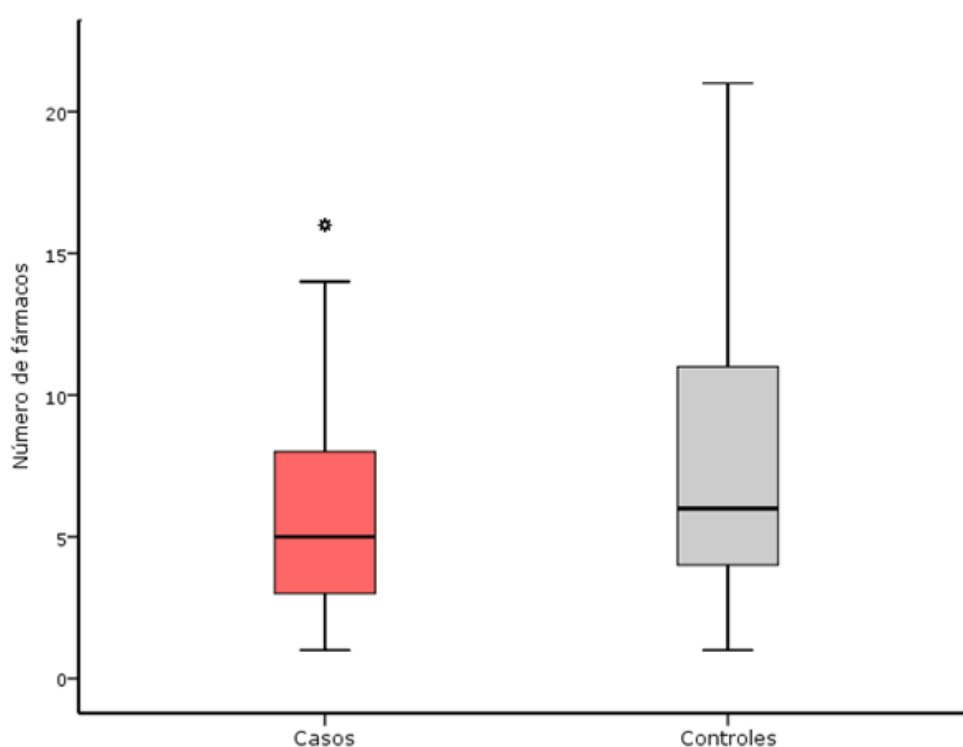


Figura 5. Distribución del número de fármacos totales consumidos por la muestra

4.2.3 Características nutricionales y hábitos de vida de la muestra

Respecto al apetito de los pacientes estudiados, se observó que en los dos grupos aproximadamente un 50% refería tener hambre a la hora de las ingestas, en el momento basal y a los 6 meses. Igualmente sucede con su saciedad, siendo de un 60% en cada entrevista. Los patrones de ingesta identificados con mayor frecuencia en ambos grupos, que se repitieron también en la tercera entrevista, fueron 3 ingestas y 5 ingestas diarias. Únicamente fue significativa la comparación de la presencia de picoteos en el momento de la primera entrevista: el 68,4% de los casos reconoció realizar picoteos frente al 45,5% del grupo de los controles. (Tabla 8).

Tabla 8. Distribución de los distintos hábitos de vida en los grupos en comparación

	Basal				A los 6 meses			
	Casos (n=38)	Controles (n=99)	Total (n=137)		Casos (n=38)	Controles (n=99)	Total (n=137)	
	n (%)	n (%)	n (%)		n (%)	n (%)	n (%)	
Nutricionales								
<i>Apetito</i>								
Nunca	2 (5,3)	5 (5,1)	7 (5,1)		2 (5,3)	3 (3,0)	5 (3,6)	
Casi nunca	3 (7,9)	17 (17,2)	20 (14,6)		3 (7,9)	23 (23,2)	26 (19,0)	
A la hora de comer	19 (50,0)	49 (49,5)	68 (49,6)	p>0,05	22 (57,9)	48 (48,5)	70 (51,1)	p>0,05
Casi siempre	9 (23,7)	11 (11,1)	20 (14,6)		6 (15,8)	15 (15,2)	21 (15,3)	
Siempre	3 (7,9)	15 (15,2)	18 (13,1)		5 (13,2)	7 (7,1)	12 (8,8)	
Después de las comidas	2 (5,3)	2 (2,0)	4 (2,9)		0 (0,0)	3 (3,0)	3 (2,2)	
<i>Saciedad</i>								
Al empezar a comer	0 (0,0)	2 (2,0)	2 (1,5)		1 (2,6)	6 (6,1)	7 (5,1)	
A la mitad	6 (15,8)	19 (19,2)	25 (18,2)	p>0,05	6 (15,8)	22 (22,2)	28 (20,4)	p>0,05
Al terminar	25 (65,8)	70 (70,7)	95 (69,3)		26 (68,4)	58 (58,6)	84 (61,3)	
Nunca	7 (18,4)	8 (8,1)	15 (10,9)		5 (13,2)	13 (13,1)	18 (13,1)	
<i>Patrón de ingesta^a</i>								
2 ingestas	0 (0,0)	2 (2,0)	2 (1,4)		2 (5,2)	2 (2,0)	4 (3,0)	
3 ingestas	22 (57,9)	65 (65,7)	87 (63,85)	p>0,05	24 (63,2)	65 (65,6)	89 (64,9)	p>0,05
5 ingestas	14 (36,8)	30 (30,3)	44 (32,1)		12 (31,6)	30 (30,3)	42 (30,7)	
6 ingestas	2 (5,3)	2 (2,0)	4 (2,9)		0 (0,0)	2 (2,0)	2 (1,5)	
<i>Picoteos</i>								
Sí	17 (44,7)	36 (36,4)	53 (38,7)		12 (32,4)	24 (24,2)	36 (26,5)	p>0,05
No	12 (31,6)	54 (54,5)	66 (48,2)	p<0,05	19 (48,6)	67 (67,7)	86 (62,5)	
Esporádico	9 (23,7)	9 (9,1)	18 (13,1)		7 (18,9)	8 (8,1)	15 (11,0)	
Actividad física								
<i>Horas de sueño diario: media (DE)</i>	8,42 (1,84)	8,84 (2,02)	8,72 (1,97)	p>0,05	9,11 (1,51)	9,04 (1,80)	9,06 (1,72)	p>0,05
<i>Situación laboral</i>								
Activo, estudiante, ama de casa	15 (39,5)	27 (27,3)	42 (30,7)		19 (50,0)	33 (33,7)	52 (38,2)	
Baja, incapacitado	12 (31,6)	14 (14,1)	26 (19,0)	p<0,05	8 (21,1)	8 (8,2)	16 (11,8)	p<0,05
Parado, jubilado	11 (28,9)	58 (58,6)	69 (50,4)		11 (28,9)	58 (58,2)	69 (50,0)	

^aPatrón de 2 ingestas: desayuno y comida, o comida y cena; 3 ingestas: desayuno, comida y cena o comida merienda cena, 5 ingestas: desayuno, almuerzo, comida, merienda y cena, 6 ingestas: desayuno, almuerzo, comida, merienda, cena y recena. DE: Desviación Estándar. RI: Rango Intercuartílico.

Las horas de sueño diarias registradas, no mostraron diferencias significativas en el momento basal, ni a los 6 meses. El factor de actividad global diaria no influyó en ninguno de los dos grupos. En cambio, sí fueron significativas las diferencias en la situación laboral; casi el doble de pacientes del grupo de casos estaba de baja o incapacitado respecto al grupo control, mientras que más de la mitad de los controles eran parados o jubilados en el momento de la primera entrevista. En el momento de la tercera entrevista, es decir, a los 6 meses, el 50% de los casos estaban en activo, estudiaban o eran amas de casa, frente al 33,70% de los controles; en cambio, la proporción de pacientes parados o jubilados tuvo la misma distribución para ambos grupos (Tabla 8). Todas estas variables fueron controladas en el análisis de la regresión logística.

4.2.4 Características antropométricas de la muestra

La media de la talla de los casos, 1,64 cm (DE= 0,10), fue significativamente mayor que la de los controles, 1,59 cm (DE= 0,12) en el momento basal, y a los 6 meses de seguimiento, 1,64 cm (DE= 0,10) para los casos y 1,58 cm (DE= 0,12) para los controles. En cuanto al peso inicial no se hallaron diferencias significativas entre ambos grupos pero sí al finalizar el seguimiento, con una media de 73,97 kg (DE= 14,33) para los casos y de 65,84 kg (DE= 14,98) para los controles (Tabla 9). En relación a la variación del peso durante el periodo de seguimiento, los casos tuvieron un incremento progresivo desde la primera a la tercera entrevista, en comparación con los controles, que tuvieron un ligero incremento de la primera a la segunda entrevista, para luego descender por debajo del peso inicial (Figura 6).

Se observaron diferencias significativas para el IMC en el momento basal entre casos y controles (Tabla 9; Figura 7). Al comparar la evolución del IMC entre la primera, casos 24,23 kg/m² (DE= 4,10), controles 26,00 kg/m² (DE= 4,24) y la tercera entrevista, casos, 27,51 kg/m² (DE= 4,48), controles 26,07 kg/m² (DE= 4,27) dentro de cada uno de los grupos, sólo se observaron diferencias significativas en el grupo de casos, (W=6,57; p<0,05).

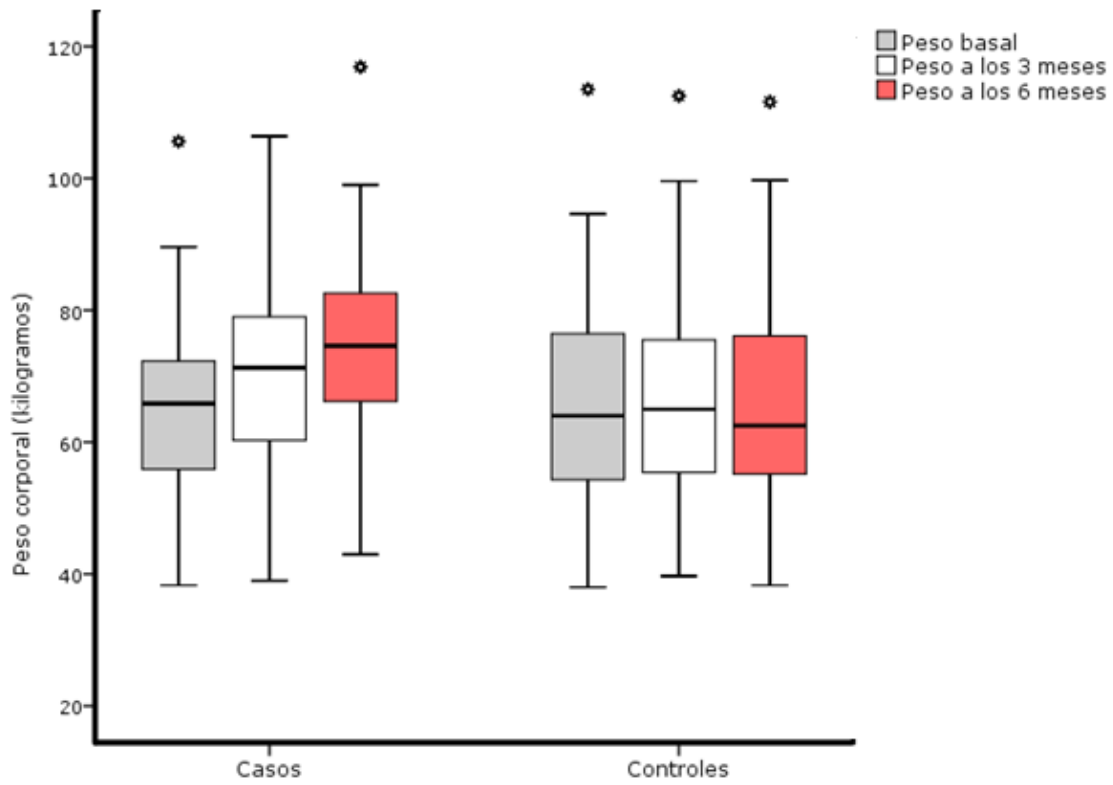


Figura 6. Evolución del peso corporal en los grupos en comparación

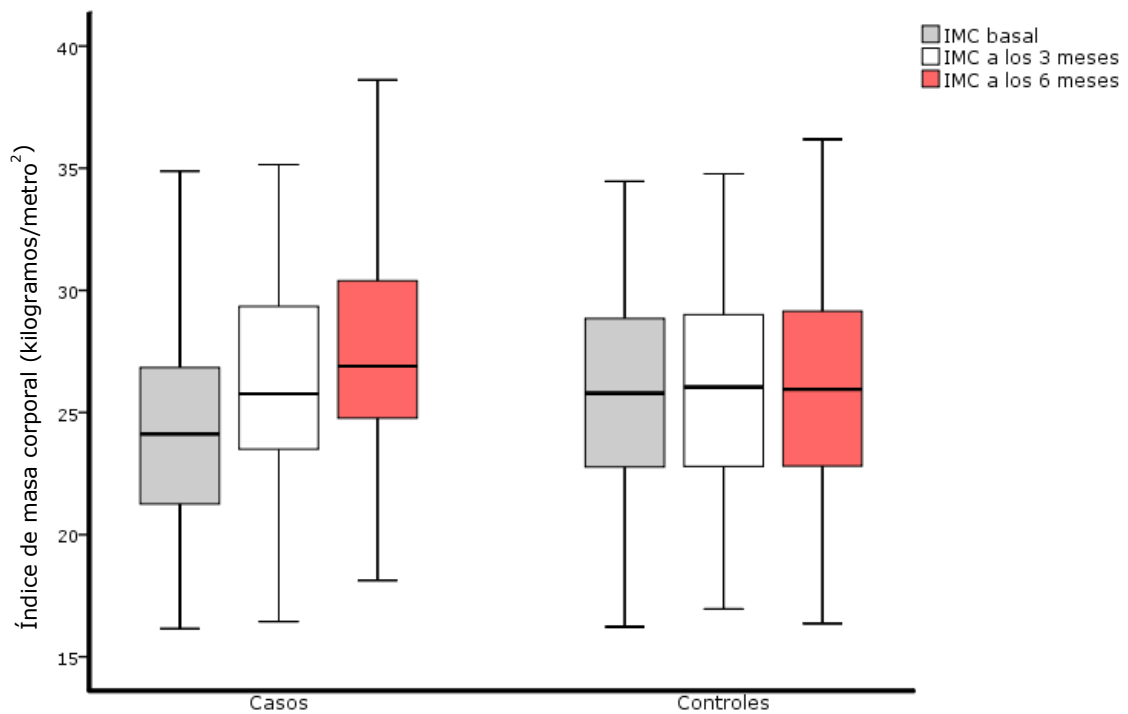


Figura 7. Evolución del IMC por grupos de estudio

Dada la heterogeneidad de la muestra respecto a la variable edad, y a las diferentes fases de crecimiento y desarrollo corporal en las que se encontraban los individuos de la muestra, se presenta en la Tabla 9 la distribución del IMC según la clasificación correspondiente a cada grupo de edad (≤ 18 años, de 18 a < 65 años y \geq de 65 años). Sólo para los \geq de 65 años se hallaron diferencias significativas en la catalogación del IMC entre los casos y controles. Al estudiar la distribución de las diferentes categorías del IMC durante el periodo de seguimiento, según su edad, se observó que ningún caso disminuyó de categoría de IMC, el 30,8% se mantuvo y más de dos tercios (69,2%) aumentó; mientras que en los controles el 9,7% disminuyó de categoría, un 79,6% se mantuvo y el 10,8% aumentó. La diferencia entre ambos grupos fue significativa ($\chi^2= 47,340$; $p=0,000$).

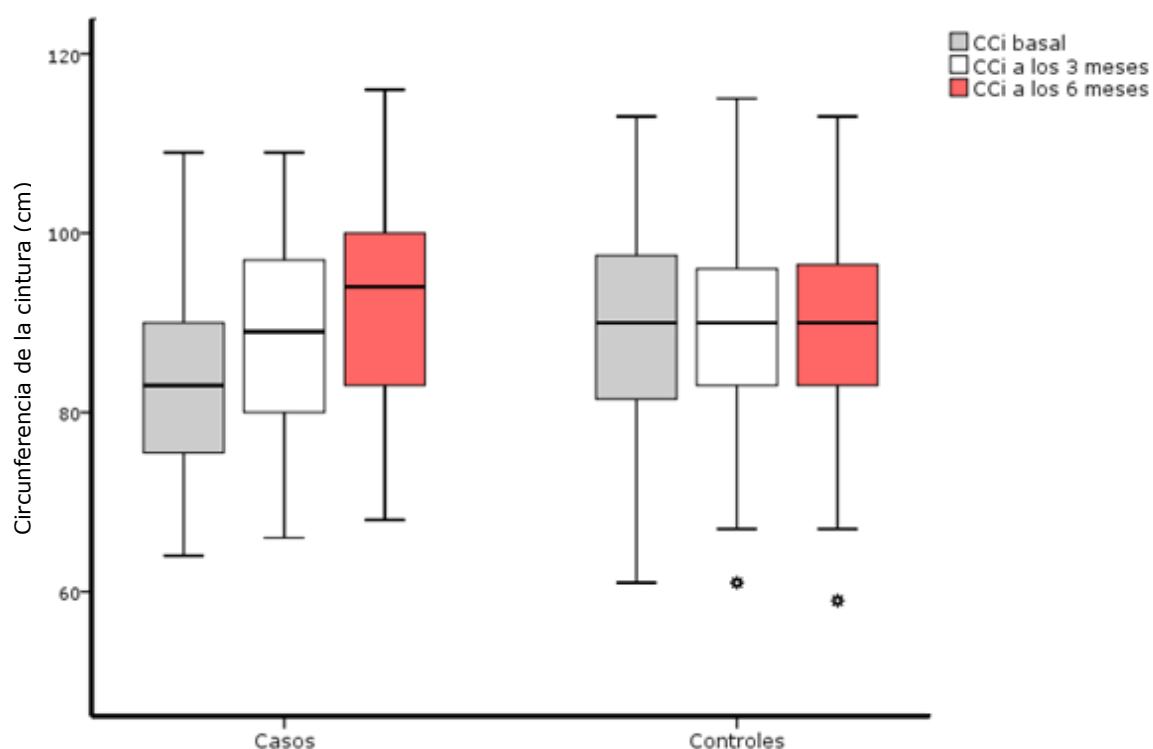


Figura 8. Evolución de la circunferencia de la cintura por grupos de estudio

Para evaluar el riesgo cardiometabólico de la muestra, se calculó la presencia o ausencia de obesidad abdominal mediante la medición de la CCI de los sujetos de cada grupo, en cada una de las entrevistas (Anexo VI). En la Figura 8, se presenta la comparación de la CCI en cada entrevista para cada grupo. En la comparación entre ambos grupos, en el momento inicial, la mediana de la CCI basal fue significativamente menor en los casos, 83,00 cm (DE= 10,63), que en los controles, 89,21 cm (DE= 11,70) (Tabla 9); al comparar estas CCI basales con las de la tercera entrevista, casos 91,65 cm (DE= 11,11); controles, 89,32 cm (DE= 11,50) dentro de cada uno de los grupos, se observaron diferencias significativas para los casos ($W=727,00$; $p<0,00$). La presencia de riesgo cardiometabólico se detectó en el 39,5% de los casos, frente a un 66,7% en los controles; en cambio, en la tercera entrevista, el riesgo cardiometabólico de los casos superó al de los controles (Tabla 9). En cuanto a la presencia del riesgo cardiometabólico a lo largo del periodo de seguimiento, se obtuvo que en el 2,4% de los casos disminuyó, el 65,9% se mantuvo constante y 31,7% lo desarrolló; mientras que para los controles disminuyó en un 4,2%, se mantuvo en un 89,6% y se desarrolló en un 6,3%. La comparación entre ambos grupos fue significativa ($\chi^2=15,622$; $p=0,000$).

El incremento del IMC correlaciona positivamente con el aumento de la CCI, y por tanto con la presencia de riesgo cardiometabólico ($r=0,315$; $p<0,05$). (Anexo X, Tabla 16).

Tabla 9. Distribución de las características antropométricas en los grupos en comparación

	Basal				A los 6 meses			
	Casos (n=38) n (%)	Controles (n=9) n (%)	Total (n=137) n (%)		Casos (n=38) n (%)	Controles (n=99) n (%)	Total (n=137) n (%)	
Talla en cm: media (DE)	1,64 (0,10)	1,59 (0,12)	1,60 (0,12)	$p<0,05$	1,64 (0,10)	1,58 (0,12)	1,60 (0,12)	$p<0,05$
Peso en kg: media (DE)	65,05 (12,71)	65,65 (14,49)	65,48 (13,97)	$p>0,05$	73,97 (14,33)	65,84 (14,98)	68,09 (15,19)	$p<0,05$
IMC kg/m ² : media (DE)	24,23 (4,10)	26,00 (4,24)	25,51 (4,25)	$p<0,05$	27,51 (4,48)	26,07 (4,27)	26,47 (4,36)	$p>0,05$
<i>Categoría IMC <18 años^a</i>								
Delgadez	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	$p>0,05$	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	$p>0,05$
Normalidad	1 (50,0)	3 (100,0)	4 (0,8)		0 (0,0)	3 (100,0)	3 (60,0)	
Sobrepeso	1 (50,0)	0 (0,0)	0 (0,0)		0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	
Obesidad	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,2)		2 (100,0)	0 (0,0)	2 (40,0)	
<i>Categoría IMC 18-65 años^b</i>								
Peso insuficiente	2 (6,5)	1 (2,0)	3 (3,6)	$p>0,05$	0 (0,0)	1 (2,0)	1 (1,20)	$p>0,05$
Normopeso	17 (54,8)	23 (44,2)	40 (48,2)		10 (32,3)	19 (36,5)	29 (34,9)	
Sobrepeso grado I	4 (12,9)	6 (11,5)	10 (12,0)		6 (19,4)	12 (23,1)	18 (21,7)	
Sobrepeso grado II	6 (19,4)	13 (25,0)	19 (22,9)		7 (22,6)	11 (21,2)	18 (21,7)	
Obesidad grado I	2 (6,5)	9 (17,3)	11 (13,3)		7 (22,6)	8 (15,4)	15 (18,1)	
Obesidad grado II	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)		1 (3,2)	1 (2,0)	2 (2,4)	
Obesidad grado III	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)		0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	
Obesidad grado IV	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)		0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	
<i>Categoría IMC ≥65 años^c</i>								
Desnutrición severa	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	$p<0,05$	1 (20,0)	0 (0,0)	1 (2,0)	$p<0,05$
Desnutrición moderada	1 (20,0)	0 (0,0)	1 (2,1)		0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	
Desnutrición leve	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)		0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	
Peso insuficiente	1 (20,0)	6 (13,6)	7 (14,3)		0 (0,0)	6 (13,6)	6 (12,2)	
Normopeso	2 (40,0)	17 (38,6)	19 (38,8)		2 (40,0)	18 (40,9)	20 (40,8)	
Sobrepeso	0 (0,0)	13 (29,5)	13 (26,5)		1 (20,0)	12 (27,3)	13 (26,5)	
Obesidad grado I	1 (20,0)	8 (18,2)	9 (18,4)		0 (0,0)	7 (15,9)	7 (14,3)	
Obesidad grado II	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)		1 (20,0)	1 (2,3)	2 (4,1)	
Obesidad grado III	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)		0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	
Obesidad grado IV	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)		0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	
Circunferencia cintura _cm: media (DE)	83,00 (10,63)	89,21 (11,70)	87,45 (11,70)		$p<0,05$	91,65 (11,11)	89,32 (11,50)	
Riesgo cardiometabólico ^e	15 (39,5)	66 (66,7)	81 (59,1)	$p<0,05$	27 (71,1)	68 (68,7)	95 (69,3)	$p>0,05$

^a Para consultar los rangos de las categorías del IMC <18 años, ver Anexo VI. ^b Para consultar los rangos de las categorías del IMC 18-65 años, ver Anexo VI. ^c Para consultar los rangos de las categorías del IMC ≥65 años, ver Anexo VI. ^d 3 pacientes sin datos en la entrevista basal. ^e Riesgo cardiometabólico: CCI >94 cm en hombres y >80 cm en mujeres. DE, Desviación Estándar.

4.2.5 Características genéticas de la muestra

En la Tabla 10 se presenta la distribución de los polimorfismos genéticos estudiados en los casos y los controles; se describen en la tabla las series alélicas de cada SNP. La distribución genotípica más significativa de los casos la observamos para los rs1049353 (gen *CNR1*) y rs7566605 (gen *INSIG2*). Las proporciones para el rs1049353 fueron 73,70% CC (n=28), 26,30% CT (n=10) y 0% TT (n=0), y para el rs7566605, 47,40% GG (n=18), 31,60% CG (n=12) y 21,10% CC (n=8). Véase para la muestra total en la Tabla 10.

Se detectó un SNP de tipo indel (rs1799732); esto significa que en este SNP hay una mutación genética en forma de inserción o de delección, de ahí el origen del nombre "in-del".

Tabla 10. Distribución de las características genéticas de la muestra en los grupos de comparación

Genes	Polimorfismos	Alelo ^c	Genotipo	Casos	Controles	Total	
				n (%)	n (%)	n (%)	
ANKK1	rs7104979 ^{a,b}	C	CC	37 (97,4)	97 (98,0)	134 (97,8)	$p > 0,05^*$
			CT	1 (2,6)	2 (2,0)	3 (2,2)	
	rs1800497 ^a	T	GG	25 (65,8)	67 (67,7)	92 (67,2)	$p > 0,05$
AA	1 (2,6)	5 (5,1)	6 (4,4)				
GA	12 (31,6)	27 (27,3)	39 (28,5)				
	rs17115461	G	AA	38 (100,0)	99 (100,0)	137 (100,0)	
BDNF	rs6265 ^a	G	CC	26 (70,3)	61 (61,6)	87 (64,0)	$p > 0,05$
			CT	11 (29,7)	33 (33,3)	44 (32,4)	
			TT	0 (0,0)	5 (5,1)	5 (3,7)	
<i>CNR1</i>	rs1049353 ^{a,b}	G	CC	28 (73,7)	53 (53,5)	81 (59,1)	$p < 0,05^a$
			CT	10 (26,3)	42 (42,4)	52 (38,0)	
			TT	0 (0,0)	4 (4,0)	4 (2,9)	
DRD2	rs1799732	A	AA	4 (10,5)	4 (4,0)	8 (5,8)	$p > 0,05$
			T-/TG	5 (13,2)	17 (17,2)	22 (16,1)	
			TG-TG	28 (73,7)	77 (77,8)	105 (76,6)	
			TG/TG	1 (2,6)	1 (1,0)	2 (1,5)	
	rs1799978 ^{a,b}	G	TT	35 (92,1)	88 (88,9)	123 (89,8)	$p > 0,05$
CC	0 (0,0)	1 (1,0)	1 (0,7)				
TC	3 (7,9)	10 (10,1)	13 (9,5)				
FAAH	rs324420 ^{a,b}	C	CC	25 (67,6)	64 (66,7)	89 (66,9)	$p > 0,05$
			AA	2 (5,4)	4 (4,2)	6 (4,5)	
			CA	10 (27,0)	28 (29,3)	38 (28,6)	

(Continuación tabla 10)

FTO	rs76804286 ^{a,b}	G	GG	37 (97,4)	98 (99,0)	135 (98,5)	$p > 0,05^*$
			GA	1 (2,6)	1 (1,0)	2 (1,5)	
	rs9926289	A	AA	5 (13,2)	21 (21,2)	26 (19,0)	$p > 0,05$
GA			18 (47,4)	34 (34,3)	52 (38,0)		
GG			15 (39,5)	44 (44,4)	59 (43,1)		
rs9939609	A	AA	5 (13,5)	21 (21,2)	26 (19,0)	$p > 0,05$	
		TA	18 (47,4)	34 (34,3)	52 (38,0)		
		TT	15 (39,5)	44 (44,4)	59 (43,1)		
GNB3	rs5442 ^{a,b}	G	GG	33 (86,8)	90 (90,9)	123 (89,8)	$p > 0,05$
			AA	0 (0,0)	1 (1,0)	1 (0,7)	
			GA	5 (13,2)	8 (8,1)	13 (9,5)	
rs5443 ^a	C	CC	13 (34,2)	40 (40,4)	53 (38,7)	$p > 0,05$	
		CT	17 (44,7)	44 (44,4)	61 (44,5)		
		TT	8 (21,1)	15 (15,2)	23 (16,8)		
HTR2A	rs1805055 ^{a,b}	C	GG	38 (100,0)	97 (98,0)	138 (98,5)	$p > 0,05^*$
			GT	0 (0,0)	2 (2,0)	2 (1,5)	
			GA	7 (18,4)	30 (30,3)	37 (27,0)	
rs6313	C	GG	7 (18,4)	19 (19,2)	29 (21,2)	$p > 0,05$	
		AA	10 (26,3)	50 (50,5)	71 (51,8)		
		GA	21 (55,3)	50 (50,5)	71 (51,8)		
HTR2C	rs518147	G	GG	22 (57,9)	52 (52,5)	74 (54,0)	$p > 0,05$
			CC	8 (21,1)	24 (24,2)	32 (23,4)	
			GC	8 (21,1)	23 (23,2)	31 (22,6)	
rs5946226	C	CC	6 (15,8)	7 (7,1)	13 (9,5)	$p > 0,05$	
		CT	4 (10,5)	14 (14,1)	18 (13,1)		
		TT	28 (73,7)	78 (78,8)	106 (77,4)		
rs6318 ^b	G	GG	31 (81,6)	82 (82,8)	113 (82,5)	$p > 0,05$	
		CC	3 (7,9)	4 (4,0)	7 (5,1)		
		GC	4 (10,5)	13 (13,1)	17 (12,4)		
rs1414334	C	CC	6 (15,8)	7 (7,1)	13 (9,5)	$p > 0,05$	
		CG	4 (10,5)	14 (14,1)	18 (13,1)		
		GG	28 (73,7)	78 (78,8)	106 (77,4)		
rs3813928	G	GG	28 (73,7)	73 (73,7)	101 (73,7)	$p > 0,05$	
		AA	2 (5,3)	14 (14,1)	16 (11,7)		
		GA	8 (21,1)	12 (12,1)	20 (14,6)		
rs3813929	C	CC	28 (73,7)	73 (73,7)	101 (73,7)	$p > 0,05$	
		CT	8 (21,1)	12 (12,1)	20 (14,6)		
		TT	2 (5,3)	14 (14,1)	16 (11,7)		
INSIG2	rs11889497 ^{a,b}	T	TT	33 (86,8)	82 (82,8)	118 (83,9)	$p > 0,05$
			TG	5 (13,2)	17 (17,2)	22 (16,1)	
			TC	9 (23,7)	20 (20,2)	29 (21,2)	
rs10490624 ^{a,b}	A	TT	28 (73,7)	79 (79,8)	107 (78,1)	$p > 0,05$	
		CC	1 (2,6)	0 (0,0)	1 (0,7)		
		TC	9 (23,7)	20 (20,2)	29 (21,2)		
rs17047764 ^{a,b}	C	CC	2 (5,3)	0 (0,0)	2 (1,5)	$p > 0,05^b$	
		GC	10 (26,3)	30 (30,3)	40 (29,2)		
		GG	26 (68,4)	69 (69,7)	95 (69,3)		
rs17587100 ^{a,b}	A	AA	30 (78,9)	90 (90,9)	120 (87,6)	$p > 0,05^*$	
		AC	8 (21,1)	9 (9,1)	17 (12,4)		
rs7566605 ^a	G	GG	18 (47,4)	42 (42,4)	60 (43,8)	$p < 0,05^{**}$	
		CG	12 (31,6)	49 (49,5)	61 (44,5)		
		CC	8 (21,1)	8 (8,1)	16 (11,7)		

Continuación tabla 10)

LEP	rs7798338 ^{a,b}	A	AA	38	98 (99,0)	136 (99,3)	p > 0,05*
			AG	(100,0)	1 (1,0)	1 (0,7)	
	rs791615 ^b	G	AA	2 (5,3)	2 (2,0)	4 (2,9)	p > 0,05
			GG	36 (94,7)	97 (98,0)	133 (97,1)	
rs7799039 ^a	G	GG	10 (26,3)	41 (41,4)	51 (37,2)	p > 0,05	
		AA	7 (18,4)	13 (13,1)	20 (14,6)		
		GA	21(55,3)	45 (45,5)	66 (48,2)		
rs72550733 ^{a,b}	G	GG	38	97 (98,0)	135 (98,5)	p > 0,05	
		GA	(100,0)	2 (2,0)	2 (1,5)		
LEPR	rs1137101	A	AA	15 (39,5)	45 (45,5)	60 (43,8)	p > 0,05
			AG	14 (36,8)	36 (36,4)	50 (36,5)	
			GG	9 (23,7)	18 (18,2)	27 (19,7)	
MC4R	rs11872992	G	GG	29 (76,3)	72 (72,7)	101 (73,7)	p > 0,05
			AA	2 (5,3)	6 (6,1)	8 (5,8)	
			GA	7 (18,4)	21 (21,2)	28 (20,4)	
	rs17066842 ^{a,b}	A	GG	36 (94,7)	91 (91,9)	127 (92,7)	p > 0,05*
GA			2 (5,3)	8 (8,1)	10 (7,3)		
rs2229616 ^{a,b}	G	CC	38	95 (96,0)	133 (97,1)	p > 0,05*	
		CT	(100,0)	4 (4,0)	4 (2,9)		
rs8087522 ^a	A	AA	3 (7,9)	7 (7,1)	10 (7,3)	p > 0,05	
		GA	17 (44,7)	34 (34,3)	51 (37,2)		
		GG	18 (47,4)	58 (58,6)	76 (55,5)		
near MC4R	rs489693	A	AA	2 (5,3)	7 (7,1)	9 (6,6)	p > 0,05
			CA	5 (13,2)	18 (18,2)	23 (16,8)	
			CC	31 (81,6)	74 (74,7)	105 (76,6)	
cerca pseudogen LOC342784, cerca MC4R	rs17782313 ^{a,b}	T	TT	27 (71,1)	67 (67,7)	94 (68,6)	p > 0,05
			CC	2 (5,3)	3 (3,0)	5 (3,6)	
			TC	9 (23,7)	29 (29,3)	38 (27,7)	
PPARG	rs1801282 ^{a,b}	C	CC	29 (76,3)	82 (82,8)	111 (81,0)	p > 0,05
			CG	9 (23,7)	15 (15,2)	24 (17,5)	
			GG	0 (0,0)	2 (2,0)	2 (1,5)	

* Resultado del test exacto de Fisher.

** Estadísticamente significativo para el test Chi-cuadrado de Pearson.

^a Cumple el equilibrio de Hardy-Weinberg.^b Los resultados del análisis del equilibrio de Hardy-Weinberg no son exactos por contener <5 individuos en algún grupo de la serie alélica.^c Alelo salvaje o ancestral.

En el Anexo X, se presenta la Tabla 10 bis con información complementaria en relación a cada polimorfismo.

4.3 Factores de riesgo del aumento de peso

Se observó una disminución del riesgo a medida que aumentaba la edad de los pacientes (OR=0,97; IC95%=0,96-0,99) y también para los pacientes tratados con quetiapina (OR=0,25; IC95%=0,07-0,91) (Tabla 11); este riesgo se incrementó para los pacientes que fueron tratados con olanzapina (OR = 2,69; IC95%=1,02-7,09). Se estimó una OR cruda de 2,95 (1,71-7,44) para el aripiprazol; sin embargo, al ajustar, este riesgo no fue significativo.

Tabla 11. Asociación entre el aumento del peso inicial y distintos factores de riesgo

	Casos (n=38) n (%)	Controles (n=99) n (%)	OR cruda (IC95%)	OR ajustada (IC95%)
Edad				
<35 años	14 (36,8)	18 (18,2)	0,97 (0,95-0,99)	0,97 (0,96-0,99)
35-55 años	18 (47,4)	28 (28,3)		
>55 años	6 (15,8)	53 (53,5)		
Olanzapina	13 (34,2)	12 (12,1)	3,77 (1,53-9,29)	2,69 (1,02-7,09)
Quetiapina	3 (7,9)	26 (26,3)	0,23 (0,07-0,81)	0,25 (0,07-0,91)

La presencia del alelo G (genotipos CG o GG) del gen *INSIG2* (rs7566605), aparece como un factor de protección frente al aumento de peso; sin embargo, la presencia del alelo C (CT o CC) del gen *CNR1* (rs1049353) se identificó como un factor de riesgo para ese aumento de peso. Al ajustar las estimaciones del riesgo de los SNPs por la edad de los pacientes, se pierde la significación (ver tabla 12).

Tabla 12. Asociación entre el aumento del peso inicial y la presencia de ciertos

	Genotipo	Casos (n=38) n (%)	Controles (n=99) n (%)	OR cruda (IC95%)	OR ajustada (IC95%)
<i>INSIG2</i> ^a	CC	8 (21,1)	8 (8,1)	Referencia	Referencia
	CG-GG	30(79,0)	91 (91,9)	0,33 (0,11-0,96)	0,33 (0,11-1,02)
<i>CNR1</i> ^b	CC	28 (73,7)	53 (53,5)	Referencia	Referencia
	CT-TT	10 (26,3)	46 (46,4)	2,43 (1,07-5,53)	2,25 (0,95-5,28)

^a rs7566605

^b rs1049353

5. Discusión

Se ha llevado a cabo un estudio de seguimiento en pacientes tratados con antipsicóticos cuyas características y resultados se han expuesto con detalle en otras secciones de esta tesis. Cabe resaltar, antes de abordar la valoración de los aspectos más específicos de los resultados, la dificultad que entraña reclutar y seguir a pacientes psiquiátricos. A las consideraciones éticas al uso, hay que añadir la falta de cooperación de estos pacientes; aunque conocido, la dimensión de este aspecto solo se percibe cuando se encara la tarea de su reclutamiento. La exigencia adicional del estudio de un periodo de lavado que permitiera atribuir los efectos observados a la medicación antipsicótica dificultaba aún más encontrar pacientes que cumplieran con este criterio; en la práctica, la dificultad se asemejaba a la de encontrar pacientes con primeros episodios de esquizofrenia. Otra dificultad no desdeñable, de distinta índole, y que también cabe mencionar, sería la coexistencia de numerosos estudios en el ámbito hospitalario que compiten por la

incorporación de los mismos pacientes psiquiátricos; los estudios independientes, con presupuestos bajos y en los cuales los médicos participantes no reciben una recompensa dineraria, como es el caso, estarían a este respecto en peores condiciones.

5.1 Utilización de antipsicóticos

El uso de los antipsicóticos en España ha sido descrito junto con su evolución (Carvajal and García del Pozo, 2008). A grandes rasgos, en los últimos años ha aumentado de manera exponencial el consumo de estas sustancias, por otra parte, la utilización de antipsicóticos típicos, de primera generación, ha sido sustituida por la utilización de los antipsicóticos atípicos o de segunda generación; este también ha sido el patrón a nivel internacional (Baandrup and Kruse, 2015). En el estudio de seguimiento que se ha llevado a cabo, se confirmó con mayor detalle ese patrón de consumo preferente de antipsicóticos atípicos; el antipsicótico más utilizado ha sido la risperidona, seguido de la quetiapina, olanzapina y aripiprazol. Destaca en particular el uso de risperidona por casi la mitad de los pacientes de la muestra; este antipsicótico puede aparecer ante los médicos prescriptores con las ventajas de los antipsicóticos de segunda generación pero con menos efectos adversos metabólicos y, por descontado, con menos efectos extrapiramidales que son los más que con mayor frecuencia se asocian a los antipsicóticos de primera generación. El haloperidol es el único antipsicótico típico que aparece en solo el 8% de los individuos de la muestra. No deja de llamar la atención este patrón tan abrumador en favor de los antipsicóticos más modernos cuando no existen pruebas hasta la fecha de que unos sean mejores que otros (Sikich *et al.*, 2008); si bien, en algún meta-análisis se habla de algunas ventajas de ciertos antipsicóticos (Leucht *et al.*, 2013). Muy elocuente resulta también la baja adherencia a los tratamientos con esta medicación; la mediana de las DDD acumuladas estuvo en casi 90 lo que significa que en un periodo de seguimiento de 6 meses la mitad de los pacientes tomaron la medicación durante solo tres meses o menos, otra interpretación podría ser, que tomaron la medicación por más tiempo pero en dosis menores de las

recomendadas. De acuerdo con los valores de los cuartiles, el 25% de la muestra tomó la medicación durante un mes o menos; los valores del cuartil más alto en nuestra muestra, por encima de 200, indicarían que algunos pacientes recibían dosis altas, por encima del valor de la DDD, y por tanto la DDD acumulada superaría el límite de 180 que se alcanzaría si los pacientes tomaran una DDD durante los 6 meses de seguimiento. Por otra parte, casi la cuarta parte de la muestra recibió más de un antipsicótico; este uso de combinaciones de antipsicóticos no está autorizado por ninguna agencia reguladora, en este aspecto su uso estaría fuera de indicación (*off-label*). En una reunión de consenso sobre este particular, el uso de dos antipsicóticos se considera solo en el caso de la esquizofrenia y previa a un tratamiento fallido con clozapina en monoterapia (Goodwin *et al.*, 2009); se reconoce, no obstante, que los datos existentes sobre las combinaciones son limitados y que se necesitaría más información proveniente de ensayos clínicos. Ninguno de los pacientes de nuestra muestra recibió clozapina. No obstante, en un meta-análisis sobre el valor de las combinaciones se encontró un ligero beneficio de la terapia con antipsicóticos en combinación frente a la monoterapia, en ciertas situaciones (Correll *et al.*, 2009b); los autores señalan el posible sesgo de publicación y la heterogeneidad de los datos de este estudio. A todo lo anterior, habría que añadir que el 65% de nuestra muestra recibió más de 5 medicamentos de cualquier tipo, incluyendo los psicotropos; la mediana fue de 6 medicamentos. Se puede decir que los pacientes psiquiátricos tratados con antipsicóticos estarían muy medicados, bien con otros fármacos psicotropos o con fármacos de otro tipo; se entiende por polimedicación la toma de 5 o más medicamentos. En ocasiones, se da la paradoja de utilizar unos medicamentos para tratar los problemas ocasionados por otros medicamentos; en relación con los antipsicóticos, se utilizan habitualmente anticolinérgicos para tratar los efectos extrapiramidales, y antidiabéticos, como la metformina, para tratar las reacciones metabólicas de estas sustancias (Wu *et al.*, 2008). En nuestra muestra, el 9% de los individuos tomaba alguna medicación antidiabética.

5.2. Factores de riesgo de aumento de peso

Muchos fármacos, no solo los antipsicóticos, se han asociado con un aumento de peso (Domecq *et al.*, 2015); en ocasiones, esta propiedad ha sido utilizada con fines terapéuticos, recuérdese el uso de ciertos antihistamínicos como estimulantes del apetito. Sin embargo, no ha sido hasta que se introdujeron en terapéutica los nuevos antipsicóticos atípicos el que este efecto se convirtiera en una preocupación (Cohen *et al.*, 1990). En la sección de Introducción se ha comentado con detalle la importancia del aumento de peso en los pacientes tratados con antipsicóticos; no solo se trata de la aparición de un nuevo problema o nuevas enfermedades sino del riesgo añadido de abandono de la medicación antipsicótica y las consiguientes recaídas de los pacientes. Por lo que respecta a los nuevos problemas, estos se relacionan con alteraciones metabólicas y su correlato las enfermedades cardiovasculares; la mayor mortalidad de los pacientes tratados con antipsicóticos se atribuye precisamente a estas enfermedades cardiovasculares (Foley and Morley, 2011). Estas consecuencias pues confieren una especial relevancia desde el punto de vista clínico al estudio del aumento de peso inducido por los antipsicóticos.

En nuestra muestra se observó que casi un tercio de los pacientes en tratamiento con antipsicóticos (27,7%) aumentó de peso en un 7% o más en relación con el peso inicial medido en la primera entrevista, este aumento se considera relevante desde el punto de vista clínico. Para los efectos del análisis llevado a cabo, estos pacientes que aumentaron de peso fueron considerados como casos, y el resto, los que no aumentaron, como controles. En el análisis efectuado se han identificado el tratamiento con olanzapina y una variante polimórfica del gen *CNR1* (rs1049353) como factores de riesgo; por otra parte, la edad, el tratamiento específico con quetiapina y una variante polimórfica del gen *INSG2* (rs7566605) como factores de protección del aumento de peso inducido por los antipsicóticos. La información detallada que se ha recogido a lo largo de los 6 meses de seguimiento de los pacientes que constituyeron la muestra del estudio, ha permitido valorar un número considerable de variables pronósticas del aumento de peso. En el análisis bivariente distintos factores se han asociado con el aumento de peso; cabría

señalar entre los antipsicóticos el aripiprazol, la dosis de antipsicótico, el IMC, la situación laboral activa, la mayor talla, la menor longitud de la circunferencia de la cintura, el menor riesgo cardiometabólico y el tabaco. Especial mención merece esta última variable, el tabaco, cuyo consumo aparece en casi el 60% de los casos frente al 30% de los controles; el tabaco se ha asociado con una menor propensión a la ganancia de peso, o al menos, se acepta que el abandono del tabaquismo lleva consigo un aumento del peso. Sin embargo, lo cierto es que, a corto plazo, la nicotina aumenta el gasto de energía y reduce el apetito (Chiolero *et al.*, 2008); en grandes fumadores, por el contrario, se da un aumento de peso que refleja un comportamiento general poco saludable añadido al tabaquismo (poca actividad física y dieta desequilibrada); además, el tabaco aumenta la resistencia a la insulina y se asocia con acumulación de grasa en el abdomen. En un estudio de cohortes, el riesgo de aparición de diabetes tipo 2 se vio incrementado en los fumadores en relación con los no fumadores (Yeh *et al.*, 2010). En nuestra muestra, el peso medio de los fumadores al inicio del tratamiento fue de 67,29 kg (DE= 14,28) y el de los no fumadores 63,65 kg (DE= 13,36), ($p > 0,05$). En el análisis multivariante llevado a cabo en nuestro estudio el tabaco no se asoció con aumento de peso, es probable que al descartar la influencia de la edad —el tabaquismo está ligado a la edad—, la exposición al tabaco en la forma en que se ha valorado no sea un riesgo de aumento de peso inducido por antipsicóticos; queda por saber si en los grandes fumadores lo es.

Por otra parte, el aumento de peso no se asoció con el sexo, ni con la procedencia rural o urbana de los pacientes, ni con el estado civil. Es cierto que entre los casos había una ligera mayor proporción de personas de procedencia rural (28,9%) que entre los controles (17,2%), también, y por lo que respecta al estado civil, que existía una mayor proporción de solteros entre los casos (51,4%) que entre los controles (30,4%); esto último podría estar relacionado con la edad, al ser los solteros por lo general más jóvenes que los casados, separados o viudos. Tampoco se encontró asociación con el número de antipsicóticos que tomaban los pacientes.

Los pacientes del estudio se trataron con 11 antipsicóticos distintos, cinco de los cuales se utilizaron en más de 10 pacientes. El aripiprazol (28,9% frente a

12,1%) y la olanzapina (34,2 frente a 12, 1%) aparecen con una mayor proporción en los casos que en los controles; sin embargo, el único antipsicótico que resultó claramente asociado con el aumento de peso fue la olanzapina; el resultado del ajuste en el análisis estadístico identificó un riesgo de casi tres veces más en los tratados con esta medicación en relación con los tratados con el resto de antipsicóticos (OR=2,69; IC95%=1,02-7,09). Un mayor riesgo asociado con olanzapina ha sido observado en la mayor parte de los estudios; en el estudio TEOSS, por ejemplo, ya mencionado, la olanzapina aparece con un mayor riesgo de aumento de peso en relación con la risperidona y en ambos casos muy superior al placebo (Sikich *et al.*, 2008). El aumento de peso asociado a los antipsicóticos se observó desde el inicio de su introducción en terapéutica en los años 50 del pasado siglo y fue atribuido a la mejora que procuran en los pacientes, a la sedación y restricción de movimientos que provocan y, más recientemente, a otras causas relacionadas con el apetito y la saciedad (Teff *et al.*, 2013). Todos los antipsicóticos se han relacionado en mayor o menor medida con un aumento del peso corporal (Allison *et al.*, 1999); sin embargo, han sido los antipsicóticos atípicos, y en especial la clozapina y la olanzapina, los que de manera más consistente se han relacionado con un mayor riesgo de aumento de peso (Leucht *et al.*, 2013). Estas dos sustancias tienen una estructura química y un perfil farmacológico similares; las dos actúan preferentemente sobre receptores serotoninérgicos con afinidades para estos y otros receptores casi idénticas (Selent *et al.*, 2008).

En cuanto a la quetiapina, los casos estuvieron mucho menos expuestos a su acción que los controles (27,3% frente a 7,9%); es el único antipsicótico de los 11 representados en el estudio en que esto ocurre de esta manera, con significación estadística en el análisis bivalente y después del ajuste por posibles factores de confusión. Aparece pues este antipsicótico como factor de protección frente al riesgo que entraña la exposición a los otros antipsicóticos; la protección que conferiría la quetiapina es de un 75% en base al valor del riesgo estimado (OR=0,25; IC95%=0,07-0,91). Podría pensarse que la quetiapina es más usada en persona mayores y menos en jóvenes y por tanto que el valor del estimador encontrado se debería a un factor de confusión por la edad; no parece ser así en nuestro estudio, el valor

crudo y el ajustado, entre otras variables, por la edad, son casi coincidentes (OR= 0,23; IC95%= 0,07-0,81 y OR= 0,25; IC95%= 0,07-0,91, respectivamente). Por otra parte la revisión cuidadosa del uso de quetiapina en las distintas edades descarta la influencia de la edad en ese resultado; la media de edad es muy similar a la de los pacientes tratados con los otros antipsicóticos y no difiere entre casos y controles. La quetiapina aparece en los distintos estudios asociada a un menor riesgo de aumento de peso en relación con otros antipsicóticos, en un meta-análisis reciente en el que se compara quetiapina con otros antipsicóticos atípicos el aumento de peso fue desde luego menor que con olanzapina (RR= 0,68; IC95%= 0,51-0,92) (Asmal *et al.*, 2013). La ficha técnica del producto recoge no obstante el aumento de peso como una reacción frecuente que aparece durante los primeros días; esto sería en cierto modo compatible con el patrón general de evolución de peso que se ha observado en nuestro estudio para los controles: un aumento inicial y una caída posterior que dejaría el peso final a los 6 meses para estos pacientes en unos valores incluso más bajos que los basales.

En un trabajo llevado a cabo en España, en pacientes con primeros episodios de esquizofrenia, se observó un aumento de peso asociado a la quetiapina (Perez-Iglesias *et al.*, 2014). En ese estudio 16 de 47 pacientes tratados con quetiapina aumentaron de peso en un 7% o más (34%), mientras que en el nuestro estudio solo lo hicieron 3 de 29 pacientes (10%); las diferencias en los periodos de seguimiento en los dos estudios, tres meses en el primero y seis en el nuestro, podrían explicar las diferencias en la evolución del peso encontradas. Este periodo de seguimiento pudo por el contrario no haber influido en el caso del aripiprazol en donde en ambos estudios el porcentaje de pacientes que aumentaron de peso fue similar [Perez-Iglesias, 31 de 68 pacientes (45,6%); nuestro, 11 de 23 pacientes (47,8%)]. En un estudio con distribución aleatoria de los pacientes, los adolescentes tratados con olanzapina (n=16) aumentaron 15,5 kg de peso y los tratados con quetiapina (n=16) aumentaron 5,5 kg al cabo de 6 meses de tratamiento (Arango *et al.*, 2009); estas diferencias entre un mayor riesgo de aumento de peso de olanzapina en relación con quetiapina, coincidentes con nuestras observaciones, se encuentran de forma reiterada en la literatura, no obstante

la magnitud de las diferencias —muy grande en nuestro estudio— varía de unos estudios a otros. De especial interés resultan los resultados del estudio CATIE en pacientes con enfermedad de Alzheimer (Zheng *et al.*, 2009); en estos pacientes, a diferencia de los que es habitual, se observó un ligero mayor aumento de peso con quetiapina que con olanzapina medido en cada semana, el aumento de peso solo se observó en mujeres. A este respecto, la olanzapina tuvo en los pacientes de ese estudio un mayor aclaramiento en hombres que en mujeres, lo que resultaba en una menor exposición a los efectos de esta sustancia en hombres (Bigos *et al.*, 2008). Además, el grupo de olanzapina y de quetiapina resultaron, después de la distribución aleatoria, ligeramente distintos en variables importantes, la media de edad en el primero fue de 78,8 años y de 77,3 años en el segundo y la media de peso fue de 67,5 kg y de 69,4 kg, respectivamente; otro aspecto a tener en cuenta es que el número de pacientes tratados con los dos fármacos de manera simultánea puede contribuir a distorsionar las estimaciones finales. A pesar del ajuste en el análisis, es probable que estas diferencias debidas a un factor de confusión residual expliquen al menos en parte los resultados que se comentan; sí resultó significativo en este análisis del estudio CATIE el aumento de la circunferencia asociado a olanzapina, no a quetiapina ni a risperidona, ni por supuesto a placebo, que fueron los otros tratamientos que se valoraron en ese estudio. Hay que señalar no obstante que las diferencias entre hombres y mujeres fueron significativas de manera marginal (OR=1,79; IC95% =0,99-3,21). Los autores enfatizan el hecho de que las reacciones metabólicas, aunque en menor medida, también se dan en estos pacientes; eso unido a la falta de eficacia en esa indicación desaconsejaría, salvo excepciones, la utilización de antipsicóticos en pacientes con demencia.

La edad se ha identificado como un factor de protección en la muestra estudiada. Una mayor proporción de pacientes menores de 35 años aumentó de peso en comparación con las proporciones que se dieron en los grupos de 35 a 55 y mayores de 55 años: 43,7% frente a 39,1% y 10,2%, respectivamente. De acuerdo con nuestra estimación, por cada año que aumenta la edad el riesgo disminuiría en un 3 % (OR=0,97; IC95%=0,96-

0,99); esta estimación resultó muy estable y apenas varió de la estimación cruda. La edad condiciona el tipo de patología y por tanto los tratamientos específicos, también la edad se asocia con cambios fisiológicos que pudieran tener relación con la mayor o menor propensión a aumentar de peso. Por lo que respecta a las distintas patologías y los tratamientos, estas variables han sido consideradas en el modelo multivariante utilizado para el cálculo de los valores de los riesgos y se ha procurado por tanto descartar su influencia. Los cambios en la distribución de la grasa corporal, en el metabolismo, en la fisiología pueden explicar la menor tendencia a aumentar de peso que tiene lugar con el paso de la edad. Hay datos en la literatura que indican que los niños son más sensibles que los adultos a los efectos metabólicos de los antipsicóticos atípicos y que el riesgo de aumento de peso sería mayor en las poblaciones más jóvenes (Correll and Carlson, 2006; Vitiello *et al.*, 2009); los jóvenes tendrían pues una tendencia a ganar más peso y hacerlo más rápido que los adultos, la magnitud del aumento de peso que se observa a veces en niños y adolescentes son raras en adultos. También se ha explicado el menor aumento con la edad por la diferencia de dosis, sin embargo, en nuestro estudio en el que se recogido información detallada sobre las dosis y su duración se ha corregido en la medida de lo posible la influencia de esta variable.

Se han valorado las influencias en el aumento de peso inducido por los antipsicóticos de 16 genes distintos y hasta 38 variantes. Como se ha comentado, solo dos variantes polimórficas de dos genes distintos se asociaron con una modificación del riesgo considerable, si bien, los estimadores aparecen solo marginalmente significativos. Estos genes, junto con el resto, se han estudiado al existir datos en la literatura que los relacionaban con el aumento de peso. En una revisión reciente por ejemplo se hacía especial hincapié en la influencia que podrían tener los genes que codifican para los receptores de melanocortina 4 (MC4R), de serotonina 2C (HTR2C), de leptina, de neuropéptido Y (NPY) y de cannabinoides 1 (CNR1) (Shams and Müller, 2014). Algunos polimorfismos de receptor de cannabinoides tipo 1 (CNR1) se han estudiado en relación con las variaciones del peso corporal inducidas por los antipsicóticos (Monteleone *et al.*, 2010; Park *et al.*, 2011b; Tiwari *et al.*, 2010a). En nuestro estudio la distribución de

los genotipos fue mayor para el CC (59,1%), seguido del CT (38,0%) y del TT (2,9%); esta distribución es muy similar a la observada en un estudio llevado a cabo en 86 pacientes provenientes del mismo medio: GG (59,3%), AG (40,7%) y AA (8,1%) (de Luis *et al.*, 2014). En nuestra muestra de 137 pacientes se encontró una asociación significativa entre la existencia de una variante en el gen *CNR1* (rs1049353) y el aumento de peso inducido por los antipsicóticos; la existencia del genotipo CC se asoció, al ajustar, con un aumento de peso, marginalmente significativo, cuando se comparaba con los genotipos CT y TT agrupados (OR=2,52; IC95%=0,97-6,54). La identificación de esta asociación, en esta variante concreta, difiere de los resultados de otros estudios llevados a cabo en pacientes tratados con antipsicóticos (Monteleone *et al.*, 2010; Park *et al.*, 2011a; Tiwari *et al.*, 2010a), las diferencias en los tamaños muestrales junto con los distintos periodos de seguimiento podrían explicar estas diferencias. Sin embargo, lo encontrado en nuestro estudio si es compatible con lo observado en una muestra más amplia de 305 pacientes en los que se observó una asociación del mismo factor genético pero con niveles disminuidos de adiponectina (Dinu *et al.*, 2011).

Respecto al rs7566605, gen *INSIG2*, nuestros resultados sugieren que la variante alélica G (CG o GG) se asocia a un menor riesgo de aumento del \geq 7% del peso inicial, lo que podría apoyar la tendencia a asociación entre el alelo C y aumento de peso inducido por los antipsicóticos descrita en pacientes de origen africano, pero no europeos (Tiwari *et al.*, 2010b). Por otra parte, no se ha hallado asociación entre el gen *INSIG2* y el aumento de peso que presentaron 128 pacientes europeos (Opgen-Rhein *et al.*, 2010). Se ha sugerido además la influencia de la edad en el efecto de aumento de peso asociado al gen *INSIG 2* en la infancia (Wu *et al.*, 2009).

5.3. Aspectos nutricionales y metabólicos

En el presente estudio no se han hallado diferencias significativas entre casos y controles en las variables apetito, saciedad y patrón de ingesta ni en el

momento basal ni a los 6 meses, aunque curiosamente existe una mayor presencia de picoteos en los casos, que no se mantiene a los 6 meses. No se aprecia un incremento del apetito asociado al tratamiento con antipsicóticos, lo que contradice hallazgos previos sobre la administración de olanzapina a pacientes (Gothelf *et al.*, 2002) y en voluntarios sanos (Fountaine *et al.*, 2010).

La regulación del apetito y saciedad es compleja e incluye dos tipos de factores: i) estimulantes del apetito u orexígenos, que se subdividen en señales relacionadas con el hipotálamo y con la adiposidad, en particular la grelina; ii) supresores del apetito o anorexígenos, que de nuevo se clasifican en señales relacionadas con el hipotálamo, con la adiposidad (como leptina e insulina), y relacionadas con la comida (Correll *et al.*, 2011b). No se recogen en este modelo factores orexígenos específicamente relacionados con la comida.

No obstante, se ha propuesto además que los pacientes tratados con antipsicóticos atípicos son más reactivos a estímulos externos de comida, en otras palabras, se incrementa su motivación de ingesta (Sentissi *et al.*, 2009). Algunos datos sugieren que, en pacientes tratados con olanzapina, los datos obtenidos sobre cambios precoces en el apetito, evaluado por medio de diversas pruebas, no constituyen indicadores más robustos que los cambios precoces en el peso, siendo por tanto esta información poco relevante (Case *et al.*, 2011). Otros estudios, por el contrario, señalan la necesidad de conocer la dieta e ingesta alimentaria de pacientes con esquizofrenia con objeto de reducir el riesgo cardiovascular (Nenke *et al.*, 2015; Nunes *et al.*, 2014). En efecto una dieta hipercalórica y rica en grasas, unida a los propios antipsicóticos, el tabaco y una disminución de la actividad física, incrementa el riesgo de esta patología (Nenke *et al.*, 2015). En el estudio Ícaro se ha recogido de forma adicional abundante información sobre la dieta habitual de los pacientes, que por no ser objetivo de la presente tesis doctoral no ha sido analizada en este trabajo.

Además del incremento del apetito y de la ingesta, un segundo mecanismo que podría explicar el aumento de peso en pacientes tratados con antipsicóticos es la disminución del gasto de energía, que a su vez se

compone de tres elementos: gasto energético basal, termogénesis inducida por la dieta y actividad física (Cuerda *et al.*, 2014). No hemos encontrado diferencias significativas entre casos y controles en las horas diarias de sueño y en el factor de actividad global, ni en el momento basal ni a los 6 meses, lo cual no nos permite confirmar la reducida actividad física de estos pacientes señala por otros autores (Bobes *et al.*, 2010; Vancampfort *et al.*, 2012), en particular a lo largo de la evolución de trastornos como la esquizofrenia (Walther *et al.*, 2014).

La actividad física que desarrollan los pacientes tratados con antipsicóticos, tanto de intensidad moderada como vigorosa, constituye actualmente un aspecto de creciente interés. Esta actividad ha sido evaluada por ejemplo en 80 pacientes con esquizofrenia y 40 controles (Vancampfort 2013), un menor rendimiento físico se asoció al hábito tabáquico, síndrome metabólico y enfermedad más grave y de mayor duración; la evaluación de la actividad física permitiría además la identificación de pacientes susceptibles de intervenciones terapéuticas específicas para incrementar el bienestar físico de los pacientes.

Los pacientes que en los primeros meses aumentan de peso durante el tratamiento, deberían ser sometidos a un control regular del peso y del estilo de vida por tener un importante de riesgo de incremento de su peso (Manu *et al.*, 2015). Varios trabajos han revelado la falta de investigación en la evaluación de la vida saludable de estos pacientes mediante intervenciones psicoeducativas y/o con ejercicios físicos, centradas en los riesgos principales de sus estilos de vida (Bradshaw *et al.*, 2005; Lowe and Lubos, 2008).

En cuanto a otro hábito estudiado, el uso de tabaco, se obtuvo que los casos presentaron un consumo significativamente mayor que los controles tanto en el momento basal (57,9% frente a 29,8%) como a los 6 meses (45,2% frente a 24,1%). En un estudio realizado en 1704 pacientes del grupo de las esquizofrenias, más de la mitad de los pacientes eran fumadores; el consumo de tabaco se asoció con el de alcohol y cafeína, una menor actividad física y dieta menos saludable, no obstante este grupo no mostró mayores alteraciones analíticas o antropométricas, como índice de masa corporal o perímetro de la cintura, que los no fumadores (Bobes *et al.*, 2010).

En efecto, las posibles alteraciones metabólicas de los antipsicóticos podrían prevenirse o minimizarse, si el equipo sanitario multidisciplinar encargado del cuidado y seguimiento de los pacientes tratados con estos medicamentos, realizara una adecuada monitorización de los pacientes y realizara intervenciones psicoeducativas sobre la promoción y educación de estilos de vida y alimentación saludables, para estos pacientes (De Hert *et al.*, 2011b; De Hert *et al.*, 2011c; de Hert *et al.*, 2011d; De Hert *et al.*, 2012; Heald *et al.*, 2010; Milano *et al.*, 2013; Zeier *et al.*, 2013).

En España, se cuenta con el protocolo Consenso sobre la salud física del paciente con esquizofrenia de las Sociedades Españolas de Psiquiatría y de Psiquiatría Biológica (Saiz-Ruiz *et al.*, 2008) y con las Recomendaciones para el cambio de antipsicóticos. Posicionamiento de la Sociedad Española de Psiquiatría y Sociedad Española de Psiquiatría Biológica (Bernardo M, 2011). Respecto al primero, en cuanto a trastornos metabólicos, se han confirmado las recomendaciones en relación a exploraciones antropométricas y de funciones vitales, y pruebas complementarias bioquímicas. Así mismo, se establece su repetición tras cambio de medicación o incremento de peso; como medidas de prevención, se propone insistir y reforzar en estilo de vida saludable; y como medidas de tratamiento, reevaluar la conveniencia del fármaco antipsicótico elegido y en su caso, derivar al médico de cabecera o al especialista correspondiente.(Saiz-Ruiz *et al.*, 2008). El segundo, hace referencia al cambio de tratamiento antipsicótico, teniendo en cuenta la eficacia, tolerabilidad y adherencia de los mismos. En él se presentan diversas recomendaciones de uso, indicaciones y contraindicaciones del cambio, estrategias de cambio y características farmacológicas de los antipsicóticos. (Bernardo M, 2011).

5.4. Limitaciones y fortalezas

Las limitaciones del estudio se refieren sobre todo al tamaño de la muestra y a la heterogeneidad de los pacientes incluidos en el estudio. El reducido tamaño de la muestra inicial no ha permitido emparejar los casos y controles por sexo y edad, así como cumplir el equilibrio de Hardy-Weinberg para 11

de los SNP analizados con cobertura suficiente. La heterogeneidad de la muestra en relación a la edad, profesión, lugar de captación, diagnóstico psiquiátrico actual, tratamiento farmacológico, patrón de ingestas y etapa del desarrollo y crecimiento, no permitieron tampoco realizar agrupaciones de cada categoría según su variedad. Cabe señalar también, la ausencia de un patrón uniforme de tratamiento farmacológico, habiéndose identificado las siguientes situaciones: presencia de cambio de dosis y de cambio de antipsicótico durante los 6 meses de seguimiento, prescripción de un antipsicótico único o combinación de varios neurolépticos en un momento puntual y/o a lo largo del tiempo (alguno ha estado tratado con cinco antipsicóticos a la vez), coexistencia de tratamiento farmacológico por parte de otras especialidades médicas. El análisis de dichos datos puede constituir una línea futura de investigación. Por último, hay que mencionar la imposibilidad de realizar las entrevistas en los días exactos del tratamiento antipsicótico 0, 90 y 180, debido a las condiciones individuales y personales de cada paciente, relacionadas con el grado de su enfermedad, situación laboral, y disponibilidad y ubicación de los mismos; así como las condiciones meteorológicas, en ocasiones desfavorables para el desplazamiento de los pacientes y las monitoras a los centros acondicionados para las entrevistas.

La principal fortaleza del nuestro estudio es la detallada y exhaustiva recogida de información y el largo periodo de seguimiento. En cuanto al detalle con el que está recogida la información cabe mencionar el hecho de que la medición de la talla solo varió un centímetro en los casos entre las mediciones que se hicieron al inicio y a los 6 meses. El estudio se enmarca dentro de una investigación más amplia, en el tiempo, "estudio Ícaro", que implica a un equipo multidisciplinar y tiene carácter multicéntrico, que se desarrolla de forma continuada desde el año 2009 y cuenta actualmente con financiación hasta el año 2017. Se continúa pues reclutando y realizando el seguimiento de una cohorte de pacientes que inician tratamiento con antipsicóticos, en condiciones reales, en Castilla y León. La mayor parte de los datos han sido recogidos por la misma monitora, por lo cual se han reducido notablemente los sesgos de recogida. En relación a la introducción y codificación de los datos, ha sido también una única persona, la que ha realizado esa tarea, siguiendo siempre las pautas establecidas por el equipo

investigador. Se ha integrado la investigación en la práctica clínica cotidiana. Por ejemplo, con este estudio se han podido observar los diferentes patrones de uso de antipsicóticos en monoterapia y en combinación presentes en la Comunidad de Castilla y León, así como la situación de polimedicación en la que se encuentran estos pacientes. Así mismo, se ha reforzado la formación y actualización sobre la influencia de los factores ambientales y biológicos en el aumento de peso asociado al uso de antipsicóticos en los profesionales sanitarios y no sanitarios participantes en este estudio, y se han llevado a cabo intervenciones de tipo educativo dirigidas tanto a los médicos como a los pacientes, con recomendaciones en este último caso para la adopción de hábitos de vida saludables.

En resumen, el estudio ha permitido hasta la fecha conocer con más detalle las condiciones reales de uso de los antipsicóticos; se observa a este respecto un uso casi exclusivo de antipsicóticos atípicos en los que aparece la risperidona como el antipsicótico más utilizado. En contraste con el elevado número de medicamentos que tomaban los pacientes, la adherencia a los antipsicóticos, estimada a través de las DDD, era baja. Casi un tercio de los pacientes tratados con antipsicóticos desarrolló un aumento de peso clínicamente relevante; la olanzapina se asoció con un mayor aumento que el resto de antipsicóticos y la quetiapina con menor riesgo que los demás. La edad aparece como el factor más evidente que influye en el aumento de peso; los pacientes más jóvenes estarían sometidos a un mayor riesgo. A través del seguimiento efectuado se hace patente la importancia de intervenciones educativas, tanto las dirigidas a los profesionales sanitarios como las dirigidas a los propios enfermos. La cercanía del personal de enfermería puede propiciar esto último. La medicación antipsicótica, debido a sus devastadores efectos adversos, debería ser utilizada con enorme cautela; esto significa que debe prescribirse en los pacientes que la necesiten, en las dosis y duración adecuadas, además, es necesario un seguimiento estrecho de los pacientes.

Los estudios de seguimiento que recogen la información en las condiciones habituales pueden contribuir a conocer mejor las consecuencias de las

intervenciones sanitarias y mejorar así la asistencia que se presta a los pacientes. En el ámbito de la psiquiatría, en particular, las condiciones reales de uso de la medicación difieren considerablemente de las condiciones de ideales de los ensayos clínicos; se hace pues especialmente necesaria la realización de estos estudios de seguimiento de los pacientes. Por otra parte, los intereses económicos en juego, exigen el carácter independiente de los estudios con el fin de evitar los sesgos en la interpretación de los datos, o la burda manipulación.

6. Conclusions

Conclusiones

1. Patients in our study were being treated with a high number of drugs; however, treatment adherence might be considered low.
2. The risk of increasing $\geq 7\%$ of initial body weight at 6 months in patients treated with antipsychotic decreases as age increases. The younger the patient, the higher the risk of weight gain.
3. The absence of comorbidity at baseline may be associated with a higher risk of increasing $\geq 7\%$ of initial body weight, after 6 months of treatment with antipsychotics.
4. Olanzapine increases the risk of developing $\geq 7\%$ of the initial body weight, at 6 months of treatment.
5. Quetiapine reduces the risk of developing $\geq 7\%$ of the initial body weight, at 6 months of treatment.
6. No significant results in weight gain were obtained concerning lifestyle of these patients.
7. There is an association between increased BMI and the development of cardiometabolic risk.

8. The variant C allele (CC or CT) of rs1049353, *CNR1* gene, seems to be associated with a higher risk of developing an increase $\geq 7\%$ of baseline body weight, after 6 months of treatment with antipsychotics.
9. The allelic variant G (CG or GG) of the SNP rs7566605, *INSIG2* gene, seems to be associated with a lower risk of developing an increase $\geq 7\%$ of baseline body weight, after 6 months of treatment with antipsychotics.
10. Implementing specific interventions in patients treated with antipsychotics is needed.
11. A patient follow-up study in ordinary conditions allows getting knowledge of the real use, safety and effectiveness of medication.

1. Los pacientes de nuestro estudio estaban siendo tratados con un número elevado de medicamentos; la adherencia al tratamiento sin embargo podría considerarse baja.
2. El riesgo de aumento del $\geq 7\%$ del peso inicial, a los 6 meses, de pacientes tratados con antipsicóticos disminuye a medida que aumenta su edad. A menor edad, mayor riesgo de aumento de peso.
3. La ausencia de comorbilidad en el momento basal podría estar asociada con un mayor riesgo de incremento del $\geq 7\%$ del peso inicial, a los 6 meses de tratamiento con antipsicóticos.
4. La olanzapina aumenta el riesgo de aumento del $\geq 7\%$ del peso inicial, a los 6 meses de tratamiento.
5. La quetiapina reduce el riesgo de aumento del $\geq 7\%$ del peso inicial, a los 6 meses de tratamiento.
6. No se han obtenido resultados significativos respecto al aumento de peso en relación con el estilo de vida de estos pacientes.

7. Existe una asociación entre el incremento del IMC y el desarrollo de riesgo cardiometabólico.
8. La variante alélica C (CT o CC) del rs1049353, gen *CNR1*, parece asociarse con un mayor riesgo de aumento del $\geq 7\%$ del peso inicial, a los 6 meses de tratamiento con antipsicóticos.
9. La variante alélica G (CG o GG) del SNP rs7566605, gen *INSIG2*, parece asociarse con un menor riesgo de aumento del $\geq 7\%$ del peso inicial, a los 6 meses de tratamiento con antipsicóticos.
10. Existe una necesidad de implementación de intervenciones específicas en pacientes tratados con antipsicóticos.
11. Un estudio de seguimiento de pacientes en las condiciones habituales permite conocer la realidad del uso de la medicación, su seguridad y su efectividad.

7. Bibliografía

- Alberti, K.G.M.M., Zimmet, P., Shaw, J., 2005. The metabolic syndrome—a new worldwide definition. *Lancet* 366, 1059-1062.
- Allison, D.B., Mentore, J.L., Heo, M., Chandler, L.P., Cappelleri, J.C., Infante, M.C., Weiden, P.J., 1999. Antipsychotic-induced weight gain: a comprehensive research synthesis. *Am J Psychiatry* 156, 1686-1696.
- Alonso, F., Carramiña, F., Comas, J., Rodríguez, G., 2005. Manual de Referencia SEMERGEN: Síndrome Metabólico. Sociedad Española de Medicina Rural y Generalista y Scientific Communication Management, SL: Madrid.
- Arango, C., Robles, O., Parellada, M., Fraguas, D., Ruiz-Sancho, A., Medina, O., Zabala, A., Bombín, I., Moreno, D., 2009. Olanzapine compared to quetiapine in adolescents with a first psychotic episode. *Eur Child Adolesc Psychiatry* 18, 418-428.
- Asmal, L., Flegar, S.J., Wang, J., Rummel-Kluge, C., Komossa, K., Leucht, S., 2013. Quetiapine versus other atypical antipsychotics for schizophrenia. *Cochrane Database Syst Rev* 11, CD006625.
- Asociación Americana de Psiquiatría, 2002. DSM-IV-TR. Manual diagnóstico y estadístico de los trastornos mentales. Texto revisado. Masson: Barcelona.
- Baandrup, L., Kruse, M., 2015. Incident users of antipsychotics: who are they and how do they fare? *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol*. [Epub ahead of print].
- Balt, S.L., Galloway, G.P., Baggott, M.J., Schwartz, Z., Mendelson, J., 2011. Mechanisms and Genetics of Antipsychotic-Associated Weight Gain. *Clin Pharmacol Ther* 90, 179-83.
- Bernardo M, V.E., Saiz Ruiz J, Rico-Villademoros F, Álamo C y Bobes J. Grupo RECAP, 2011. Recomendaciones para el cambio de antipsicóticos. Posicionamiento de la Sociedad Española de Psiquiatría y Sociedad Española de Psiquiatría Biológica. *Psiquiatr Salud Ment (Barc.)* 4, 150-168.
- Bigos, K.L., Pollock, B.G., Coley, K.C., Miller, D.D., Marder, S.R., Aravagiri, M., Kirshner, M.A., Schneider, L.S., Bies, R.R., 2008. Sex, race, and smoking impact olanzapine exposure. *J Clin Pharmacol* 48, 157-165.
- Bitter, I., Czobor, P., Dossenbach, M., Volavka, J., 2005. Effectiveness of clozapine, olanzapine, quetiapine, risperidone, and haloperidol monotherapy in reducing hostile and aggressive behavior in outpatients treated for schizophrenia: a prospective naturalistic study (IC-SOHO). *Eur Psychiatry* 20, 403-408.
- Bobes, J., Arango, C., Aranda, P., Carmena, R., García-García, M., Rejas, J., 2007. Cardiovascular and metabolic risk in outpatients with schizophrenia treated

- with antipsychotics: results of the CLAMORS Study. *Schizophr Res* 90, 162-173.
- Bobes, J., Arango, C., Garcia-Garcia, M., Rejas, J., 2010. Healthy lifestyle habits and 10-year cardiovascular risk in schizophrenia spectrum disorders: an analysis of the impact of smoking tobacco in the CLAMORS schizophrenia cohort. *Schizophr Res* 119, 101-109.
- Bradshaw, T., Lovell, K., Harris, N., 2005. Healthy living interventions and schizophrenia: a systematic review. *J Adv Nurs* 49, 634-654.
- Carvajal García-Pando, A., Martín Arias, L., Velasco Martín, A., 2004. Tratamiento de enfermedades mentales. En: *Farmacología clínica y terapéutica médica*. pp. 553-566. McGraw Hill-Interamericana de España: Madrid.
- Carvajal, A., García del Pozo, J., 2008. Utilización de antipsicóticos en España (1992-2006) en España. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. <http://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/observatorio/docs/antipsicoticos.pdf>
- Carvajal, A., Martín Arias, L.H. 2012. Antipsychotic drugs. En: Aronson JK (Ed). *Side Effects of Drugs, Annual* 34. pp. 51-84. Elsevier Science B.V.: Amsterdam.
- Case, M., Stauffer, V.L., Ascher-Svanum, H., Conley, R., Kapur, S., Kane, J.M., Kollack-Walker, S., Jacob, J., Kinon, B.J., 2011. The heterogeneity of antipsychotic response in the treatment of schizophrenia. *Psychol Med*, 1-10.
- Ceruelo Bermejo, J., García Rodicio, S., 2007. Antipsicóticos típicos. Antipsicóticos atípicos. *FMC. Formación Médica Continuada en Atención Primaria* 14, 637-647.
- Charlson, M.E., Pompei, P., Ales, K.L., MacKenzie, C.R., 1987. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: Development and validation. *J Chronic Dis* 40, 373-383.
- Chiolero, A., Faeh, D., Paccaud, F., Cornuz, J., 2008. Consequences of smoking for body weight, body fat distribution, and insulin resistance. *Am J Clin Nutr* 87, 801-809.
- Cohen, S., Chiles, J., MacNaughton, A., 1990. Weight gain associated with clozapine. *Am J Psychiatry* 147, 503-504.
- Correll, C. U., Malhotra, A.K., 2004. Pharmacogenetics of antipsychotic-induced weight gain. *Psychopharmacology* 174, 477-489.
- Correll, C.U., Carlson, H.E., 2006. Endocrine and metabolic adverse effects of psychotropic medications in children and adolescents. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 45, 771-791.
- Correll, C.U., Manu, P., Olshanskiy, V., Napolitano, B., Kane, J.M., Malhotra, A.K., 2009a. Cardiometabolic risk of second-generation antipsychotic medications during first-time use in children and adolescents. *JAMA* 302, 1765-1773.

- Correll, C.U., Rummel-Kluge, C., Corves, C., Kane, J.M., Leucht, S., 2009b. Antipsychotic combinations vs monotherapy in schizophrenia: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Schizophr Bull* 35, 443-457.
- Correll, C.U., Shaikh, L., Gallego, J.A., Nachbar, J., Olshanskiy, V., Kishimoto, T., Kane, J.M., 2011a. Antipsychotic polypharmacy: A survey study of prescriber attitudes, knowledge and behavior. *Schizophr Res* 131, 58-62.
- Correll, C.U., Lencz, T., Malhotra, A.K., 2011b. Antipsychotic drugs and obesity. *Trends Mol Med* 17, 97-107.
- Crespo-Facorro, B., Pelayo-Terán, J.M., Pérez-Iglesias, R., Ramírez-Bonilla, M., Martínez-García, O., Pardo-García, G., Vázquez-Barquero, J.L., 2007. Predictors of acute treatment response in patients with a first episode of non-affective psychosis: sociodemographics, premorbid and clinical variables. *J Psychiatr Res* 41, 659-666.
- Cuerda, C., Velasco, C., Merchan-Naranjo, J., Garcia-Peris, P., Arango, C., 2014. The effects of second-generation antipsychotics on food intake, resting energy expenditure and physical activity. *Eur J Clin Nutr* 68, 146-152.
- De Hert, M., Mauri, M., Shaw, K., Wetterling, T., Doble, A., Giudicelli, A., Falissard, B., 2010. The METEOR study of diabetes and other metabolic disorders in patients with schizophrenia treated with antipsychotic drugs. I. Methodology. *Int J Methods Psychiatr Res* 19, 195-210.
- De Hert, M., Dobbelaere, M., Sheridan, E.M., Cohen, D., Correll, C.U., 2011a. Efectos adversos metabólicos y endocrinos de los antipsicóticos de segunda generación en niños y adolescentes: una revisión sistemática de ensayos aleatorizados, controlados con placebo y guías de práctica clínica. *Psiquiatr Biol* 18, 89-104.
- De Hert, M., Correll, C.U., Bobes, J., Cetkovich-Bakmas, M., Cohen, D., Asai, I., Detraux, J., Gautam, S., Moller, H.J., Ndetei, D.M., Newcomer, J.W., Uwakwe, R., Leucht, S., 2011b. Physical illness in patients with severe mental disorders. I. Prevalence, impact of medications and disparities in health care. *World Psychiatry* 10, 52-77.
- De Hert, M., Cohen, D., Bobes, J., Cetkovich-Bakmas, M., Leucht, S., Ndetei, D.M., Newcomer, J.W., Uwakwe, R., Asai, I., Moller, H.J., Gautam, S., Detraux, J., Correll, C.U., 2011c. Physical illness in patients with severe mental disorders. II. Barriers to care, monitoring and treatment guidelines, plus recommendations at the system and individual level. *World Psychiatry* 10, 138-151.
- De Hert, M., Vancampfort, D., Correll, C.U., Mercken, V., Peuskens, J., Sweers, K., van Winkel, R., Mitchell, A.J., 2011d. Guidelines for screening and monitoring of cardiometabolic risk in schizophrenia: systematic evaluation. *Br J Psychiatry* 199, 99-105.

- De Hert, M., Detraux, J., van Winkel, R., Yu, W., Correll, C.U., 2012. Metabolic and cardiovascular adverse effects associated with antipsychotic drugs. *Nat Rev Endocrinol* 8, 114-126.
- De la Gándara, J., San Molina, L., Rubio, G., Rodríguez-Morales, A., Hidalgo Borrajo, R., Burón, J.A., 2009. Experience with injectable long-acting risperidone in long-term therapy after an acute episode of schizophrenia: the SPHERE Study. *Expert Rev Neurother* 9, 1463-1474.
- De Luis, D.A., Ovalle, H.F., Soto, G.D., Izaola, O., de la Fuente, B., Romero, E., 2014. Role of genetic variation in the cannabinoid receptor gene (*CNR1*) (G1359A polymorphism) on weight loss and cardiovascular risk factors after liraglutide treatment in obese patients with diabetes mellitus type 2. *J Investig Med* 62, 324-327.
- Dinu, I.R., Popa, S.G., Mota, M., Mota, E., Stanciulescu, C., Ioana, M., Cruce, M., 2011. The association of the rs1049353 polymorphism of the *CNR1* gene with hypoadiponectinemia. *Rom J Morphol Embryol* 52, 791-795.
- Domecq, J.P., Prutsky, G., Leppin, A., Sonbol, M.B., Altayar, O., Undavalli, C., Wang, Z., Elraiyah, T., Brito, J.P., Mauck, K.F., Lababidi, M.H., Prokop, L.J., Asi, N., Wei, J., Fidahusseini, S., Montori, V.M., Murad, M.H., 2015. Clinical review: Drugs commonly associated with weight change: a systematic review and meta-analysis. *J Clin Endocrinol Metab* 100, 363-370.
- Farooqi, S., O'Rahilly, S., 2006. Genetics of obesity in humans. *Endocr Rev* 27, 710-718.
- Findling, R.L., Johnson, J.L., McClellan, J., Frazier, J.A., Vitiello, B., Hamer, R.M., Lieberman, J.A., Ritz, L., McNamara, N.K., Lingler, J., Hlastala, S., Pierson, L., Puglia, M., Maloney, A.E., Kaufman, E.M., Noyes, N., Sikich, L., 2010. Double-blind maintenance safety and effectiveness findings from the Treatment of Early-Onset Schizophrenia Spectrum (TEOSS) study. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 49, 583-594; quiz 632.
- Fleischhacker, W.W., Siu, C.O., Bodén, R., Pappadopulos, E., Karayal, O.N., Kahn, R.S., 2013. Metabolic risk factors in first-episode schizophrenia: baseline prevalence and course analysed from the European First-Episode Schizophrenia Trial. *Int J Neuropsychopharmacol* 16, 987-995.
- Foley, D.L., Morley, K.I., 2011. Systematic review of early cardiometabolic outcomes of the first treated episode of psychosis. *Arch Gen Psychiatry* 68, 609-616.
- Fontaine, R.J., Taylor, A.E., Mancuso, J.P., Greenway, F.L., Byerley, L.O., Smith, S.R., Most, M.M., Fryburg, D.A., 2010. Increased food intake and energy expenditure following administration of olanzapine to healthy men. *Obesity (Silver Spring)* 18, 1646-1651.
- Gasquet, I., Flandre, P., Heurtebize, N., Deal, C., Perrin, E., Chartier, F., Fourrier-Reglat, A., 2009. [Pattern and evolution of the prescription of olanzapine during one year: Results of the cohort study ECOL] Modalités et évolution de

- la prescription d'olanzapine: résultats de l'étude de cohorte ECOL. *Encephale* 35, 25-31.
- Gebhardt, S., Theisen, F.M., Haberhausen, M., Heinzl-Gutenbrunner, M., Wehmeier, P.M., Krieg, J.C., Kühnau, W., Schmidtke, J., Remschmidt, H., Hebebrand, J., 2010. Body weight gain induced by atypical antipsychotics: an extension of the monozygotic twin and sib pair study. *J Clin Pharm Ther* 35, 207-211.
- Gesteira, A., Barros, F., Martin, A., Pérez, V., Cortes, A., Baiget, M., Carracedo, A., 2010. [Pharmacogenetic studies on the antipsychotic treatment. Current status and perspectives.] *Estudios farmacogenéticos del tratamiento con antipsicóticos: estado actual y perspectivas. Actas Esp Psiquiatr* 38, 301-316.
- Gómez, J.C., Sacristán, J.A., Hernández, J., Breier, A., Ruiz Carrasco, P., Antón Saiz, C., Fontova Carbonell, E., 2000. The safety of olanzapine compared with other antipsychotic drugs: results of an observational prospective study in patients with schizophrenia (EFESO Study). *Pharmacoepidemiologic Study of Olanzapine in Schizophrenia. J Clin Psychiatry* 61, 335-343.
- Goodwin, G., Fleischhacker, W., Arango, C., Baumann, P., Davidson, M., de Hert, M., Falkai, P., Kapur, S., Leucht, S., Licht, R., Naber, D., O'Keane, V., Papakostas, G., Vieta, E., Zohar, J., 2009. Advantages and disadvantages of combination treatment with antipsychotics ECNP Consensus Meeting, March 2008, Nice. *Eur Neuropsychopharmacol* 19, 520-532.
- Goodwin, G., Fleischhacker, W., Arango, C., Baumann, P., Davidson, M., de Hert, M., Falkai, P., Kapur, S., Leucht, S., Licht, R., Naber, D., O'Keane, V., Papakostas, G., Vieta, E., Zohar, J., 2011. Ventajas y desventajas del tratamiento de combinación con antipsicóticos. *Reunión ECNP Consensus, marzo de 2008, Niza. Psiq Biol* 18, 55-67.
- Gothelf, D., Falk, B., Singer, P., Kairi, M., Phillip, M., Zigel, L., Poraz, I., Frishman, S., Constantini, N., Zalsman, G., Weizman, A., Apter, A., 2002. Weight gain associated with increased food intake and low habitual activity levels in male adolescent schizophrenic inpatients treated with olanzapine. *Am J Psychiatry* 159, 1055-1057.
- Guy, W., 1976. *Early Clinical Drug Evaluation (ECDEU) Assessment Manual*. National Institute Mental Health: Rockville.
- Haro, J.M., Novick, D., Suarez, D., Alonso, J., Lepine, J.P., Ratcliffe, M., 2006. Remission and relapse in the outpatient care of schizophrenia: three-year results from the Schizophrenia Outpatient Health Outcomes study. *J Clin Psychopharmacol* 26, 571-578.
- Hasnain, M., Vieweg, W.V.R., Hollett, B., 2012. Weight gain and glucose dysregulation with second-generation antipsychotics and antidepressants: a review for primary care physicians. *Postgraduate Medicine* 124, 154-167.
- Heald, A., Montejo, A.L., Millar, H., De Hert, M., McCrae, J., Correll, C.U., 2010. Management of physical health in patients with schizophrenia: practical recommendations. *Eur Psychiatry* 25 Suppl 2, S41-45.

- IMSHealth (2011) The global use of Medicines: outlook through 2015.
- Iniesta, R., Guino, E., Moreno, V., 2005. Análisis estadístico de polimorfismos genéticos en estudios epidemiológicos. *Gac Sanit* 19, 333-341.
- Jarskog, L.F., Hamer, R.M., Catellier, D.J., Stewart, D.D., Lavange, L., Ray, N., Golden, L.H., Lieberman, J.A., Stroup, T.S., Investigators, M., 2013. Metformin for weight loss and metabolic control in overweight outpatients with schizophrenia and schizoaffective disorder. *Am J Psychiatry* 170, 1032-1040.
- Jones, P.B., Barnes, T.R., Davies, L., Dunn, G., Lloyd, H., Hayhurst, K.P., Murray, R.M., Markwick, A., Lewis, S.W., 2006. Randomized controlled trial of the effect on Quality of Life of second- vs first-generation antipsychotic drugs in schizophrenia: Cost Utility of the Latest Antipsychotic Drugs in Schizophrenia Study (CUTLASS 1). *Arch Gen Psychiatry* 63, 1079-1087.
- Kahn, R.S., Fleischhacker, W.W., Boter, H., Davidson, M., Vergouwe, Y., Keet, I.P.M., Gheorghe, M.D., Rybakowski, J.K., Galderisi, S., Libiger, J., Hummer, M., Dollfus, S., López-Ibor, J.J., Hranov, L.G., Gaebel, W., Peuskens, J., Lindefors, N., Riecher-Rössler, A., Grobbee, D.E., 2008. Effectiveness of antipsychotic drugs in first-episode schizophrenia and schizophreniform disorder: an open randomised clinical trial. *Lancet* 371, 1085-1097.
- Kemp, D.E., Correll, C.U., Tohen, M., Delbello, M.P., Ganocy, S.J., Findling, R.L., Chang, K., 2013. Associations among obesity, acute weight gain, and response to treatment with olanzapine in adolescent schizophrenia. *J Child Adolesc Psychopharmacol* 23, 522-530.
- Leucht, S., Cipriani, A., Spineli, L., Mavridis, D., Orey, D., Richter, F., Samara, M., Barbui, C., Engel, R.R., Geddes, J.R., Kissling, W., Stapf, M.P., Lässig, B., Salanti, G., Davis, J.M., 2013. Comparative efficacy and tolerability of 15 antipsychotic drugs in schizophrenia: a multiple-treatments meta-analysis. *Lancet* 382, 951-962.
- Lieberman, J.A., Stroup, T.S., McEvoy, J.P., Swartz, M.S., Rosenheck, R.A., Perkins, D.O., Keefe, R.S., Davis, S.M., Davis, C.E., Lebowitz, B.D., Severe, J., Hsiao, J.K., 2005. Effectiveness of antipsychotic drugs in patients with chronic schizophrenia. *N Engl J Med* 353, 1209-1223.
- Lowe, T., Lubos, E., 2008. Effectiveness of weight management interventions for people with serious mental illness who receive treatment with atypical antipsychotic medications. A literature review. *J Psychiatr Ment Health Nurs* 15, 857-863.
- Maayan, L., Correll, C.U., 2010. Management of antipsychotic-related weight gain. *Expert Rev Neurother* 10, 1175-1200.
- Malhotra, A.K., Correll, C.U., Chowdhury, N.I., Müller, D.J., Gregersen, P.K., Lee, A.T., Tiwari, A.K., Kane, J.M., Fleischhacker, W.W., Kahn, R.S., Ophoff, R.A., Lieberman, J.A., Meltzer, H.Y., Lencz, T., Kennedy, J.L., 2012. Association between common variants near the melanocortin 4 receptor gene and severe antipsychotic drug-induced weight gain. *Arch Gen Psychiatry*. 69, 904-912.

- Manu, P., Dima, L., Shulman, M., Vancampfort, D., De Hert, M., Correll, C.U., 2015. Weight gain and obesity in schizophrenia: epidemiology, pathobiology, and management. *Acta Psychiatr Scand* 132, 97-108.
- Milano, W., De Rosa, M., Milano, L., Capasso, A., 2013. Antipsychotic drugs opposite to metabolic risk: neurotransmitters, neurohormonal and pharmacogenetic mechanisms underlying with weight gain and metabolic syndrome. *Open Neurol J* 7, 23-31.
- Monteleone, P., Milano, W., Petrella, C., Canestrelli, B., Maj, M., 2010. Endocannabinoid Pro129Thr FAAH functional polymorphism but not 1359G/A *CNR1* polymorphism is associated with antipsychotic-induced weight gain. *J Clin Psychopharmacol* 30, 441-445.
- Müller, D.J., Muglia, P., Fortune, T., Kennedy, J.L., 2004. Pharmacogenetics of antipsychotic-induced weight gain. *Pharmacol Res* 49, 309-329.
- Munzberg, H., Myers, M.G., Jr., 2005. Molecular and anatomical determinants of central leptin resistance. *Nat Neurosci* 8, 566-570.
- Musil, R., Obermeier, M., Russ, P., Hamerle, M., 2015. Weight gain and antipsychotics: A drug safety review. *Expert Opin Drug Saf* 14, 73-96.
- National Research Council, 1989. Recommended Dietary Allowances. National Academy Press: Washington, DC.
- Naumovska, Z., Nestorovska, A.K., Filipce, A., Sterjev, Z., Brezovska, K., Dimovski, A., Suturkova, L., 2015. Pharmacogenetics and antipsychotic treatment response. *Prilozi* 36, 53-67.
- Nenke, M.A., Hahn, L.A., Thompson, C.H., Liu, D., Galletly, C.A., 2015. Psychosis and cardiovascular disease: is diet the missing link? *Schizophr Res* 161, 465-470.
- Nunes, D., Eskinazi, B., Camboim Rockett, F., Delgado, V.B., Schweigert Perry, I.D., 2014. Nutritional status, food intake and cardiovascular disease risk in individuals with schizophrenia in southern Brazil: a case-control study. *Rev Psiquiatr Salud Ment* 7, 72-79.
- Palanca-Maresca, I., Ruiz-Antorán, B., Centeno-Soto, G., Jiménez-Fernández, S., García-Murillo, L., Siles, A., Villagrà, S., Blasco-Fontecilla, H., Iruela-Cuadrado, L., Roman-Riechman, E., Avendaño-Solá, C., Correll, C.U., 2014. SENTIA: a systematic online monitoring registry for children and adolescents treated with antipsychotics. *SpringerPlus* 3, 187.
- Park, Y.-M., Choi, J.-E., Kang, S.-G., Koo, S.-H., Kim, L., Geum, D., Lee, H.-J., 2011. Cannabinoid type 1 receptor gene polymorphisms are not associated with olanzapine-induced weight gain. *Hum Psychopharmacol* 26, 332-337.
- Pérez-Iglesias, R., Crespo-Facorro, B., Martínez-García, O., Ramírez-Bonilla, M.L., Álvarez-Jiménez, M., Pelayo-Terán, J.M., García-Unzueta, M.T., Amado, J.A., Vázquez-Barquero, J.L., 2008a. Weight gain induced by haloperidol,

- risperidone and olanzapine after 1 year: findings of a randomized clinical trial in a drug-naive population. *Schizophr Res* 99, 13-22.
- Pérez-Iglesias, R., Ortiz-García de la Foz, V., Martínez García, O., Amado, J.A., García-Unzueta, M.T., Ayesa-Arriola, R., Suarez-Pinilla, P., Tabares-Seisdedos, R., Crespo-Facorro, B., 2014. Comparison of metabolic effects of aripiprazole, quetiapine and ziprasidone after 12 weeks of treatment in first treated episode of psychosis. *Schizophr Res* 159, 90-94.
- Pérez-Iglesias, R., Vázquez-Barquero, J.L., Amado, J.A., Berja, A., García-Unzueta, M.T., Pelayo-Terán, J.M., Carrasco-Marín, E., Mata, I., Crespo-Facorro, B., 2008b. Effect of antipsychotics on peptides involved in energy balance in drug-naive psychotic patients after 1 year of treatment. *J Clin Psychopharmacol* 28, 289-295.
- Reekie, J., Hosking, S.P.M., Prakash, C., Kao, K.T., Juonala, M., Sabin, M.A., 2015. The effect of antidepressants and antipsychotics on weight gain in children and adolescents. *Obes Rev* 16, 566-80.
- Roberts, S.H., Bailey, J.E., 2011. Incentives and barriers to lifestyle interventions for people with severe mental illness: a narrative synthesis of quantitative, qualitative and mixed methods studies. *J Adv Nurs* 67, 690-708.
- Rummel-Kluge, C., Komossa, K., Schwarz, S., Hunger, H., Schmid, F., Lobos, C.A., Kissling, W., Davis, J.M., Leucht, S., 2010. Head-to-head comparisons of metabolic side effects of second generation antipsychotics in the treatment of schizophrenia: A systematic review and meta-analysis. *Schizophr Res* 123, 225-233.
- Sáiz-Ruiz, J., García, J.B., Ruiloba, J.V., Ubago, J.G., González, M.P.G.-P., Esquizofrenia, G.d.T.s.l.S.F.d.P.c., 2008. Consensus on physical health of patients with schizophrenia from the Spanish Societies of Psychiatry and Biological Psychiatry. *Actas Esp Psiquiatr* 36, 251-264.
- Selent, J., López, L., Sanz, F., Pastor, M., 2008. Multi-receptor binding profile of clozapine and olanzapine: a structural study based on the new beta2 adrenergic receptor template. *ChemMedChem* 3, 1194-1198.
- Sentissi, O., Viala, A., Bourdel, M.C., Kaminski, F., Bellisle, F., Olie, J.P., Poirier, M.F., 2009. Impact of antipsychotic treatments on the motivation to eat: preliminary results in 153 schizophrenic patients. *Int Clin Psychopharmacol* 24, 257-264.
- Shams, T.A., Müller, D.J., 2014. Antipsychotic induced weight gain: genetics, epigenetics, and biomarkers reviewed. *Curr Psychiatry Rep* 16, 473.
- Sikich, L., Frazier, J.A., McClellan, J., Findling, R.L., Vitiello, B., Ritz, L., Ambler, D., Puglia, M., Maloney, A.E., Michael, E., De Jong, S., Slifka, K., Noyes, N., Hlastala, S., Pierson, L., McNamara, N.K., Delporto-Bedoya, D., Anderson, R., Hamer, R.M., Lieberman, J.A., 2008. Double-blind comparison of first- and second-generation antipsychotics in early-onset schizophrenia and schizo-

- affective disorder: findings from the treatment of early-onset schizophrenia spectrum disorders (TEOSS) study. *Am J Psychiatry* 165, 1420-1431.
- Sobradillo, B., Aguirre, A., Aresti, U., Bilbao, A., Fernández-Ramos, C., Lizárraga, A., Lorenzo, H., Madariaga, L., Rica, I., Ruiz, I., Sánchez, E., Santamaría, C., Serrano, J., Zabala, A., Zurimendi, B., Hernández, M., 2004. Curvas y tablas de crecimiento (estudios longitudinal y transversal). Fundación Faustino Orbegozo: Bilbao.
- Taylor, D.M., Wright, T., Libretto, S.E., 2003. Risperidone compared with olanzapine in a naturalistic clinical study: a cost analysis. *J Clin Psychiatry* 64, 589-597.
- Teff, K.L., Rickels, M.R., Grudziak, J., Fuller, C., Nguyen, H.L., Rickels, K., 2013. Antipsychotic-induced insulin resistance and postprandial hormonal dysregulation independent of weight gain or psychiatric disease. *Diabetes* 62, 3232-3240.
- Thomas, S.H., Drici, M.D., Hall, G.C., Crocq, M.A., Everitt, B., Lader, M.H., Le Jeune, C., Naber, D., Priori, S., Sturkenboom, M., Thibaut, F., Peuskens, J., Mittoux, A., Tanghoj, P., Toumi, M., Moore, N.D., Mann, R.D., 2010. Safety of sertindole versus risperidone in schizophrenia: principal results of the sertindole cohort prospective study (SCoP). *Acta Psychiatr Scand* 122, 345-355.
- Tiwari, A.K., Zai, C.C., Likhodi, O., Lisker, A., Singh, D., Souza, R.P., Batra, P., Zaidi, S.H.E., Chen, S., Liu, F., Puls, I., Meltzer, H.Y., Lieberman, J.A., Kennedy, J.L., Müller, D.J., 2010a. A common polymorphism in the cannabinoid receptor 1 (*CNR1*) gene is associated with antipsychotic-induced weight gain in schizophrenia. *Neuropsychopharmacology* 35, 1315-1324.
- Tiwari, A.K., Zai, C.C., Meltzer, H.Y., Lieberman, J.A., Müller, D.J., Kennedy, J.L., 2010b. Association study of polymorphisms in Insulin Induced Gene 2 (*INSIG2*) with antipsychotic-induced weight gain in European and African-American schizophrenia patients. *Hum Psychopharmacol* 25, 253-259.
- Vancampfort, D., Knapen, J., Probst, M., van Winkel, R., Deckx, S., Maurissen, K., Peuskens, J., De Hert, M., 2010. Considering a frame of reference for physical activity research related to the cardiometabolic risk profile in schizophrenia. *Psychiatry Res* 177, 271-279.
- Vancampfort, D., Knapen, J., Probst, M., Scheewe, T., Remans, S., De Hert, M., 2012. A systematic review of correlates of physical activity in patients with schizophrenia. *Acta Psychiatr Scand* 125, 352-362.
- Vancampfort, D., Probst, M., Scheewe, T., De Herdt, A., Sweers, K., Knapen, J., van Winkel, R., De Hert, M., 2013. Relationships between physical fitness, physical activity, smoking and metabolic and mental health parameters in people with schizophrenia. *Psychiatry Res* 207, 25-32.
- Vitiello, B., Correll, C., van Zwieten-Boot, B., Zuddas, A., Parellada, M., Arango, C., 2009. Antipsychotics in children and adolescents: increasing use, evidence for efficacy and safety concerns. *Eur Neuropsychopharmacol* 19, 629-635.

- Volavka, J., Czobor, P., Derks, E.M., Bitter, I., Libiger, J., Kahn, R.S., Fleischhacker, W.W., 2011. Efficacy of antipsychotic drugs against hostility in the European First-Episode Schizophrenia Trial (EUFEST). *J Clin Psychiatry* 72, 955-961.
- Walther, S., Stegmayer, K., Horn, H., Razavi, N., Muller, T.J., Strik, W., 2014. Physical activity in schizophrenia is higher in the first episode than in subsequent ones. *Front Psychiatry* 5, 191.
- Wanden-Berghe, C. 2007. Valoración antropométrica. In: Valoración nutricional en el anciano. Recomendaciones prácticas de los expertos en geriatría y nutrición. (SENPE y SEGG). pp. 77 - 96. Ed. Galénitas-Nigra Trea.
- Wang, M., Tong, J.-h., Zhu, G., Liang, G.-m., Yan, H.-f., Wang, X.-z., 2012. Metformin for treatment of antipsychotic-induced weight gain: A randomized, placebo-controlled study. *Schizophr Res* 138, 54-7.
- Wirshing, D.A., 2001. Adverse effects of atypical antipsychotics. *J Clin Psychiatry* 62, 7-10.
- Wu, R.R., Zhao, J.P., Jin, H., Shao, P., Fang, M.S., Guo, X.F., He, Y.Q., Liu, Y.J., Chen, J.D., Li, L.H., 2008. Lifestyle intervention and metformin for treatment of antipsychotic-induced weight gain: a randomized controlled trial. *JAMA* 299, 185-193.
- Wu, A.C., Gillman, M.W., Taveras, E.M., Litonjua, A.A., 2009. INSIG2 is Associated with Lower Gain in Weight-for-Length Between Birth and Age 6 Months. *Clin Med Pediatr* 3, 33-37.
- Yeh, H.C., Duncan, B.B., Schmidt, M.I., Wang, N.Y., Brancati, F.L., 2010. Smoking, smoking cessation, and risk for type 2 diabetes mellitus: a cohort study. *Ann Intern Med* 152, 10-17.
- Yevtushenko, O.O., Cooper, S.J., O'Neill, R., Doherty, J.K., Woodside, J.V., Reynolds, G.P., 2008. Influence of 5-HT_{2C} receptor and leptin gene polymorphisms, smoking and drug treatment on metabolic disturbances in patients with schizophrenia. *Br J Psychiatry* 192, 424-428.
- Zeier, K., Connell, R., Resch, W., Thomas, C., 2013. Recommendations for lab monitoring of atypical antipsychotics. *Current Psychiatry* 12, 51-54.
- Zheng, L., Mack, W.J., Dagerman, K.S., Hsiao, J.K., Lebowitz, B.D., Lyketsos, C.G., Stroup, T.S., Sultzer, D.L., Tariot, P.N., Vigen, C., Schneider, L.S., 2009. Metabolic changes associated with second-generation antipsychotic use in Alzheimer's disease patients: the CATIE-AD study. *Am J Psychiatry* 166, 583-590.

8. Anexos

Anexo I

Centros colaboradores del Estudio Ícaro

Asturias

Hospital San Agustín. Avilés

Ávila

Hospital Provincial de Ávila

Burgos

Hospital Divino Vallés

León

Complejo Hospitalario León

Palencia

Centro Asistencial San Juan de Dios

Centro de Salud de Venta de Baños

Complejo Hospitalario San Luis

Centro de Salud Mental de Palencia

Residencia Sociosanitaria "Puente de Hierro"

Hospital San Telmo

Salamanca

Hospital Clínico Universitario de Salamanca

Segovia

Centro de Salud Mental "Antonio Machado"

Hospital General de Segovia

Soria

Hospital Virgen del Mirón de Soria

Valladolid

Centro de Atención Primaria

Covaresa

Centro de Atención Primaria

Laguna

Centro de Atención Primaria Plaza Ejército

Centro de Atención Primaria de Esguevillas de Esgueva

Centro de Atención Primaria de Parquesol

Centro Hospitalario Benito Menni

Clínica Delio Guerra

Colegio El Pino

Farmacia Javier Martínez del Castillo

Farmacia Felisa Queipo González

Farmacia Pedro Treceño Galán

FEAFES Castilla y León

Fundación Personas Palencia

Gabinete Médico las Mercedes

Hospital Clínico Universitario de Valladolid

Hospital Clínico Universitario de

Valladolid. Consultas de Sanidad

Hospital Universitario Río Hortega

Residencia Casa de Beneficencia

Residencia Raíces Valladolid

Residencia Sanyres

Anexo II

Hoja de información al paciente

¿Cómo se protegerá su intimidad?

El equipo de este estudio mantendrá confidencialidad de la información médica y genética obtenida de acuerdo con la Ley Orgánica 15/1999 de 13 de diciembre de Protección de Datos de Carácter Personal.

Durante los análisis genéticos, a cada muestra de sangre se le asignará un código numérico, de tal manera que no será posible, en ningún caso, asociar el nombre del paciente con la muestra de sangre.

Centro de Estudios Sobre la Seguridad de los Medicamentos

Universidad de Valladolid
Facultad de Medicina
Avda. Ramón y Cajal, 7
47005 Valladolid
Teléfonos de contacto:

616 05 13 19

983 26 30 21



Universidad de Valladolid

Interacciones entre factores de riesgo genéticos y ambientales en los efectos metabólicos graves asociados al uso de antipsicóticos. Estudio de seguimiento de pacientes tratados con antipsicóticos

(Hoja de Información para el paciente)



¿Por qué se hace este estudio?

Con este estudio se trata de conocer por qué algunas personas, y no otras, sufren aumento de peso cuando toman ciertos fármacos. De manera específica, intentamos conocer la existencia de factores hereditarios (genes) responsables del riesgo de ciertas reacciones a los medicamentos.

Este estudio puede llevar al desarrollo de pruebas que identifiquen a las personas con riesgo de desarrollar tales reacciones y así evitar que sean expuestas a los medicamentos que podrían perjudicarles.

Los resultados en este estudio podrían ser beneficiosos particularmente para sus familiares, los cuales comparten algunos de sus genes. El descubrimiento de genes

y de proteínas implicadas en las reacciones a medicamentos podrían también ayudar a los investigadores a diseñar fármacos más seguros que no produzcan estas reacciones.

El objetivo del estudio es valorar el riesgo de obesidad por consumo de antipsicóticos atípicos y su relación con los distintos variantes genéticos y ciertos receptores.

¿Qué le pedimos que haga?

La participación en este proyecto es voluntaria. En el caso de que acepte participar se le pedirá que:

- Done una muestra de sangre para estudios genéticos.
- Permita medir su peso, talla y perímetros braquial, cintura y cadera a lo largo del periodo de recogida de datos (12 meses, 3 entrevistas presenciales y 1 telefónica)
- Conteste a un cuestionario (traiga informes médicos y tratamiento farmacológico).
- También solicitamos su permiso para que el equipo investigador obtenga información adicional si fuera necesaria de su historia clínica a través de su médico.

Anexo III

Consentimiento informado
para mayores de 18 años

MODELO DE CONSENTIMIENTO INFORMADO DEL PACIENTE O COLABORADOR

Yo _____

DNI/Pasaporte _____

Declaro que:

- He leído la hoja informativa que me ha sido entregada
- He tenido oportunidad de efectuar preguntas sobre el estudio.
- He recibido respuestas satisfactorias.
- He recibido suficiente información en relación con el estudio.
- Entiendo que la participación es voluntaria.

Entiendo que puedo abandonar el estudio:

- Cuando lo desee.
- Sin que tenga que dar explicaciones.
- Sin que ello afecte a mis cuidados médicos.

También se me ha informado de manera clara, precisa y suficiente de mis datos personales serán tratados y custodiados con respeto a mi intimidad y a la vigente normativa de protección de datos.

He comprendido que tras eliminar cualquier elemento que pueda identificarme (anonimización de las muestras), no puedo reclamar ningún derecho en la utilización de esta muestra de sangre o de cualquier material preparado a partir de ella. Estoy de acuerdo en que esta muestra de sangre pueda utilizarse en el futuro en otros estudios de variación genética y compartida con laboratorios de otros centros.

Doy mi permiso para que los datos de mi historia clínica, incluidas las sospechas de reacciones a medicamentos, sean utilizados por el equipo de investigación para cotejarlos con la muestra

de sangre, entendiendo que tras esta comprobación se eliminará del registro toda la información que pudiera identificarme.

Declaro que he leído y conozco el contenido del presente documento, comprendo los compromisos que asumo y los acepto expresamente. Y, por ello, doy mi consentimiento para participar de forma voluntaria en el **“Interacciones entre factores de riesgo genéticos y ambientales en los efectos metabólicos graves asociados al uso de antipsicóticos. Estudio de seguimiento de pacientes tratados con antipsicóticos”**.

Nombre del paciente o sujeto colaborador:

DNI/Pasaporte:

Fecha:

Firma:

Nombre del médico colaborador:

DNI:

Firma:

Anexo IV

Consentimiento informado
para menores de 18 años

**CONSENTIMIENTO INFORMADO PARA PADRES / TUTORES LEGALES
Y ASENTIMIENTO DE MENORES ENTRE 14 Y 17 AÑOS.**

Los abajo firmantes, padres o tutores legales:

Nombre y apellidos del paciente _____

Declaran que:

- Han leído la hoja informativa que me ha sido entregada
- Han tenido oportunidad de efectuar preguntas sobre el estudio.
- Han recibido respuestas satisfactorias.
- Han recibido suficiente información en relación con el estudio.
- Entienden que la participación es voluntaria.

Entienden que puedo abandonar el estudio:

- Cuando lo deseen.
- Sin que tenga que dar explicaciones.
- Sin que ello afecte a los cuidados médicos.

También se les ha informado de manera clara, precisa y suficiente de que los datos personales serán tratados y custodiados con respeto a la intimidad del paciente y a la vigente normativa de protección de datos.

Hemos comprendido que tras eliminar cualquier elemento que pueda identificar al paciente (anonimización de las muestras), no podemos reclamar ningún derecho en la utilización de esta muestra de sangre o de cualquier material preparado a partir de ella. Estamos de acuerdo en que esta muestra de sangre pueda utilizarse en el futuro en otros estudios de variación genética y compartida con laboratorios de otros centros.

Damos nuestro permiso para que los datos de la historia clínica del paciente, incluidas las sospechas de reacciones a medicamentos, sean utilizados por el equipo de investigación para cotejarlos con la muestra de sangre, entendiéndolo que tras esta comprobación se eliminará del registro toda la información que pudiera identificarme.

Declaramos que hemos leído y conocemos el contenido del presente documento, comprendemos los compromisos que asumo y los aceptamos expresamente. Y, por ello, damos nuestro consentimiento para participar de forma voluntaria en el **“Interacciones entre factores de riesgo genéticos y ambientales en los efectos metabólicos graves asociados al uso de antipsicóticos. Estudio de seguimiento de pacientes tratados con antipsicóticos”**.

Acepto participar en el estudio

Fdº:

Nombre y apellidos:

Nombre y apellidos:

Parentesco:

Parentesco:

DNI:

DNI:

Fecha:

Fdº:

Asentimiento del paciente

Fdº Paciente:

Nombre y apellidos:

Fecha:

Nombre del médico colaborador:

DNI:

Firma:

Anexo V

Método de selección
de casos y controles

Para distribuir la muestra total en casos y controles, según los patrones de evolución de sus pesos, se ha realizado el siguiente procedimiento:

En primer lugar, se definió incremento de peso al aumento igual o superior del 7% del peso inicial a los 180 días (6 meses) del inicio del tratamiento antipsicótico. Al ser un estudio de seguimiento de pacientes en condiciones reales, las entrevistas no se pudieron realizar para todos los pacientes en días exactos del diseño del estudio: día 0, día en que el paciente comienza a tomar el antipsicótico, e intervalo de tiempo a considerar, día 180 desde el inicio del tratamiento.

Se realizó una estimación del peso del paciente en el día 0 y en el día final del intervalo de tiempo a considerar (día 90 para los 3 meses y día 180 para los 6 meses). Para ello, en la base de datos se generaron las siguientes variables de tiempo (en días): número de días transcurridos desde que comenzó a tomar el APS por el que se le reclutara el estudio, hasta que se realizó la primera entrevista (basal), número de días transcurridos desde que comenzó a tomar el APS que permitió su reclutamiento (o captación) en el estudio, hasta que se realizó la segunda entrevista (prevista a los 3 meses) y número de días transcurridos desde que comenzó a tomar el APS que permitió su reclutamiento (o captación) en el estudio, hasta que se realizó la tercera entrevista (prevista a los 6 meses).

Finalmente, a partir de los pesos obtenidos en las fechas en que realmente se realizó cada una de las tres entrevistas, se estimó el peso corporal en los días 0 (basal), 90 (3 meses) y 180 (6 meses).

Con estas variables se obtuvo una aproximación muy cercana a la evolución real del peso de cada paciente y, en el caso de los pacientes que comenzaron a tomar el APS antes de la primera entrevista (todos aquellos para los que el valor de la primera de estas variables es mayor de "0") se realizó una estimación de su peso, en el día que empezaron a tomar el APS, mediante el cálculo de la recta que une los puntos (peso, día) correspondientes a la primera y segunda entrevista. El peso en el día 0 fue la ordenada en el origen. Para calcular el peso a los tres o seis meses, se realizó otra recta con

los puntos (peso, día) correspondientes a la segunda y tercera entrevistas con la que se calculó el peso a los 180 días.

Con los datos disponibles, se observaron que existen diferentes tendencias en la evolución del peso para cada paciente (Figura 9).

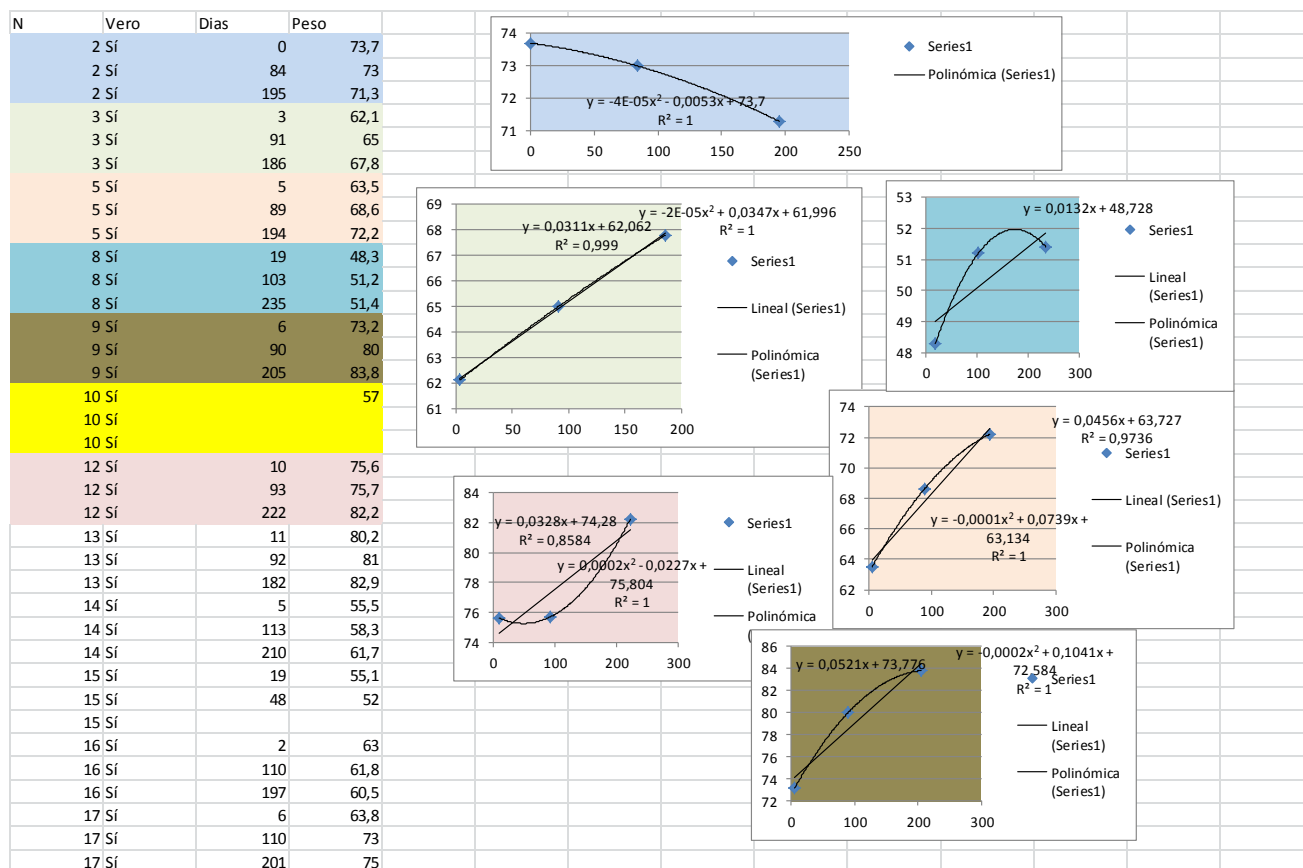


Figura 9. Ejemplos de evolución del peso para los pacientes incluidos en el estudio

En la Figura 10 se presenta un ejemplo de pesos calculados según la aproximación del cálculo de las rectas y la aproximación del ajuste de los tres puntos del peso medido durante el seguimiento (peso, día), a un polinomio de segundo grado, para uno de los pacientes. Los triángulos verdes son los pesos recogidos en la base de datos para el paciente 9 (eje y), en el día real. Estos pesos se tomaron a los 6, 90 y 205 días de empezar a tomar el antipsicótico (eje x). Los puntos cuadrados rojos corresponden al peso calculado con un polinomio de segundo grado a los 0, 30, 90 y 180 días y los rombos azules, a los pesos calculados con la aproximación de las rectas para estos mismos días. Para el día que se inicia la toma del medicamento, la

diferencia es menor de 100g, que es un error normal en una báscula; por lo tanto se corrigieron los pesos según la aproximación de las rectas.

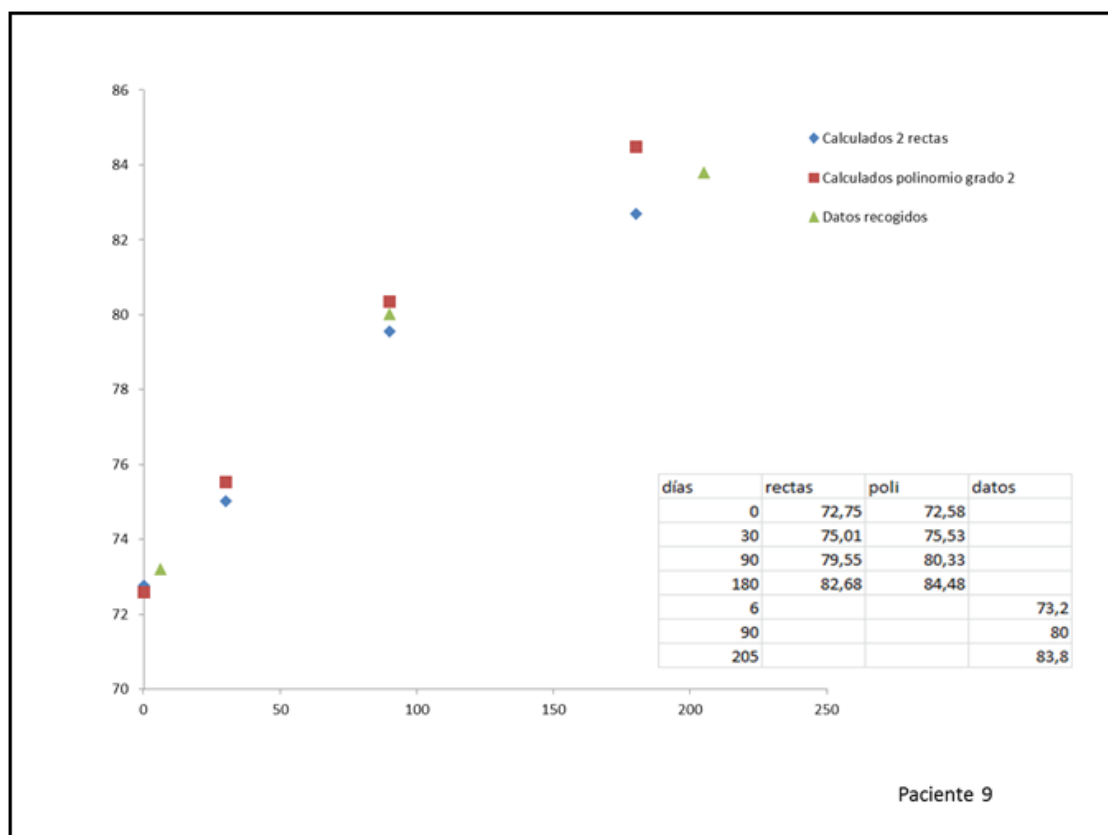


Figura 10. Ejemplo de pesos calculados (paciente 9) según las aproximaciones de la recta y del polinomio de grado 2.

La comparación de la distribución de la muestra total en casos y controles por los pesos tomados los días de realización de cada entrevista, con la distribución según la corrección de los pesos para los días 0, 90 y 180 es estadísticamente significativa, siendo únicamente cinco pacientes los que cambiarían de grupo.

Para la clasificación de la muestra en casos y controles se ha optado por utilizarlos datos de peso corregidos según la fecha de la entrevista, dada su mayor precisión, mientras que para el resto de las variables se ha realizado el análisis con los datos recogidos en las fechas de cada una de las tres entrevistas (basal, 3 y 6 meses).

Debido a la heterogeneidad y limitación del número de individuos reclutados, los grupos no se pudieron emparejar por sexo y edad. La distribución de la muestra total, con los pesos corregidos, fue de 38 casos, pacientes que siguieron el patrón de aumento en $\geq 7\%$ su peso inicial a los 6 meses y 99 controles, con el patrón de modificación $< 7\%$ su peso inicial durante dicho periodo de seguimiento.

Anexo VI

Escalas realizadas y
variables calculadas

Impresión clínica global (CGI)(Guy, 1976): Escala que valora la gravedad de un cuadro y su mejoría a lo largo del tiempo tras el tratamiento. Consta de dos subescalas que evalúan respectivamente:

- La gravedad del cuadro clínico en el momento actual. Esta escala consta de un único ítem que valora la gravedad utilizando una escala Likert de 8 valores que van desde 0 (no evaluado) a 7 (entre los pacientes más extremadamente enfermos).

Gravedad de la enfermedad (CGI-SI) Basándose en su experiencia clínica, ¿cuál es la gravedad de la enfermedad en el momento actual?

- | | |
|------------------------|--|
| 0. No evaluado | 4. Moderadamente enfermo |
| 1. Normal, no enfermo | 5. Marcadamente enfermo |
| 2. Dudosamente enfermo | 6. Gravemente enfermo |
| 3. Levemente enfermo | 7. Entre los pacientes más extremadamente enfermos |

- La mejoría del paciente al comparar el estado inicial con el momento actual. También consta de un único ítem que valora la mejoría utilizando también una escala Likert de 8 valores que van desde 0 (no evaluado) a 7 (mucho peor). Al realizar esta escala se ha comparado la situación del paciente en el momento de la entrevista anterior frente a la situación de éste en el momento de la entrevista actual.

Mejoría global (CGI-GI) Comparado con el estado inicial, ¿cómo se encuentra el paciente en estos momentos? (Puntúe la mejoría total independientemente de que a su juicio se deba o no por completo al tratamiento):

- | | |
|------------------------|-----------------------|
| 0. No evaluado | 4. Sin cambios |
| 1. Mucho mejor | 5. Levemente peor |
| 2. Moderadamente mejor | 6. Moderadamente peor |
| 3. Levemente mejor | 7. Mucho peor |

Escala de evaluación de la actividad global (EEAG)(American Psychiatric Association, 1987): Evalúa la actividad psicosocial general en una escala de 0 a 100.

100...91: Actividad satisfactoria en una amplia gama de actividades, nunca parece superado/a por los problemas de la vida, es valorado/a por los demás a causa de sus abundantes cualidades positivas. Sin síntomas.

90...81: Síntomas ausentes o mínimos (por ej., ligera ansiedad antes de un examen), buena actividad en todas las áreas, interesado/a e implicado/a en una amplia gama de actividades, socialmente eficaz, generalmente satisfecho/a de su vida, sin más preocupaciones o problemas que los cotidianos (por ej., una discusión ocasional con miembros de la familia).

80...71: Si existen síntomas, son transitorios y constituyen reacciones esperables ante agentes estresantes psicosociales (por ej., dificultades para concentrarse tras una discusión familiar); solo existe una ligera alteración de la actividad social, laboral o escolar (por ej., descenso temporal del rendimiento escolar).

70...61: Algunos síntomas leves (por ej., humor depresivo e insomnio ligero) o alguna dificultad en la actividad social, laboral o escolar (por ej., hacer novillos ocasionalmente o robar algo en casa), pero en general funciona bastante bien, tiene algunas relaciones interpersonales significativas.

60...51: Síntomas moderados (por ej., afecto aplanado y lenguaje circunstancial, crisis de angustia ocasionales) o dificultades moderadas en la actividad social, laboral o escolar (por ej., pocos amigos, conflictos con compañeros de trabajo o escuela).

50...41: Síntomas graves (por ej., ideación suicida, rituales obsesivos graves, robos en tiendas) o cualquier alteración grave de la actividad social, laboral o escolar (por ej., sin amigos, incapaz de mantenerse en un empleo).

40...31: Una alteración de la verificación de la realidad o de la comunicación (por ej., el lenguaje es a veces ilógico, oscuro o irrelevante) o alteración importante en varias áreas como el trabajo escolar, las relaciones familiares, el juicio, el pensamiento o el estado de ánimo (por ej., un hombre depresivo evita a sus amigos, abandona la familia y es incapaz de trabajar; un niño golpea frecuentemente a niños más pequeños, es desafiante en casa y deja de acudir a la escuela).

30...21: La conducta está considerablemente influida por ideas delirantes o alucinaciones o existe una alteración grave de la comunicación o el juicio (por ej., a veces es incoherente, actúa de manera claramente inapropiada, preocupación suicida) o incapacidad para funcionar en casi todas las áreas (por ej., permanece en la cama todo el día; sin trabajo, vivienda o amigos).

20...11: Algún peligro de causar lesiones a otros o a sí mismo (por ej., intentos de suicidio sin una expectativa manifiesta de muerte; frecuentemente violento; excitación maníaca) u ocasionalmente deja de mantener la higiene personal mínima (por ej., con manchas de excrementos) o alteración importante de la comunicación (por ej., muy incoherente o mudo).

10...1: Peligro persistente de lesionar gravemente a otros o a sí mismo (por ej., violencia recurrente) o incapacidad persistente para mantener la higiene personal mínima o acto suicida grave con expectativa manifiesta de muerte.

0: Información inadecuada.

Índice de comorbilidad de Charlson (Charlson *et al.*, 1987). Escala que calcula la morbilidad y predice la mortalidad a un año de los pacientes, según la presencia o no de 22 enfermedades determinadas. A cada una se la asigna la puntuación de 1, 2, 3 o 6 dependiendo del riesgo de éxitus que conlleva. Una vez sumadas las puntuaciones se considera ausencia de comorbilidad a la presencia de 0-1 puntos, comorbilidad baja cuando el resultado obtenido sean 2 puntos y alta a 3 o más puntos. La predicción de mortalidad en un

periodo de tiempo menor a 3 años será de un 12% de mortalidad por año para resultados de 0 puntos, 26 % para 1-2 puntos, 52% para 3-4 puntos y 85% en puntuaciones iguales o mayores de 5.

Índice de comorbilidad de Charlson (versión original)

Infarto de miocardio: debe existir evidencia en la historia clínica de que el paciente fue hospitalizado por ello, o bien evidencias de que existieron cambios en enzimas y/o en ECG	1
Insuficiencia cardíaca: debe existir historia de disnea de esfuerzos y/o signos de insuficiencia cardíaca en la exploración física que respondieron favorablemente al tratamiento con digital, diuréticos o vasodilatadores. Los pacientes que estén tomando estos tratamientos, pero no podamos constatar que hubo mejoría clínica de los síntomas y/o signos, no se incluirán como tales	1
Enfermedad arterial periférica: incluye claudicación intermitente, intervenidos de <i>by-pass</i> arterial periférico, isquemia arterial aguda y aquellos con aneurisma de la aorta (torácica o abdominal) de > 6 cm de diámetro	1
Enfermedad cerebrovascular: pacientes con AVC con mínimas secuelas o AVC transitorio	1
Demencia: pacientes con evidencia en la historia clínica de deterioro cognitivo crónico	1
Enfermedad respiratoria crónica: debe existir evidencia en la historia clínica, en la exploración física y en exploración complementaria de cualquier enfermedad respiratoria crónica, incluyendo EPOC y asma	1
Enfermedad del tejido conectivo: incluye lupus, polimiositis, enf. mixta, polimialgia reumática, arteritis cel. gigantes y artritis reumatoide	1
Úlcera gastroduodenal: incluye a aquellos que han recibido tratamiento por un úlcus y aquellos que tuvieron sangrado por úlceras	1
Hepatopatía crónica leve: sin evidencia de hipertensión portal, incluye pacientes con hepatitis crónica	1
Diabetes: incluye los tratados con insulina o hipoglicemiantes, pero sin complicaciones tardías, no se incluirán los tratados únicamente con dieta	1
Hemiplejía: evidencia de hemiplejía o paraplejía como consecuencia de un AVC u otra condición	2
Insuficiencia renal crónica moderada/severa: incluye pacientes en diálisis, o bien con creatininas > 3 mg/dl objetivadas de forma repetida y mantenida	2
Diabetes con lesión en órganos diana: evidencia de retinopatía, neuropatía o nefropatía, se incluyen también antecedentes de cetoacidosis o descompensación hiperosmolar	2
Tumor o neoplasia sólida: incluye pacientes con cáncer, pero sin metástasis documentadas	2
Leucemia: incluye leucemia mieloide crónica, leucemia linfática crónica, policitemia vera, otras leucemias crónicas y todas las leucemias agudas	2
Linfoma: incluye todos los linfomas, Waldstrom y mieloma	2
Hepatopatía crónica moderada/severa: con evidencia de hipertensión portal (ascitis, varices esofágicas o encefalopatía)	3
Tumor o neoplasia sólida con metástasis	6
Sida definido: no incluye portadores asintomáticos	6

Dosis Diaria Definida acumulada de antipsicóticos. Para cada dosis total acumulada de cada antipsicótico, se ha calculado la equivalencia en DDD siguiendo la Tabla 13:

Tabla 13. Equivalencias de Dosis Diaria Definida

Antipsicótico	DDD en mg
Clorpromazina	300 mg
Amisulprida	400 mg
Aripiprazol	15 mg
Asenapina	20 mg
Haloperidol	8 mg
Olanzapina	10 mg
Paliperidona	6 mg
Quetiapina	400 mg
Risperidona	5 mg
Risperidona inyectable	2,7 mg
Sulpirida	800 mg
Tiaprida	400 mg
Ziprasidona	80 mg

Referencias disponibles en la dirección

http://www.whocc.no/ddd/definition_and_general_considera/

Posteriormente, se han sumado las DDD acumuladas de todos los antipsicóticos que haya tomado cada paciente.

Factor de Actividad Global. Se ha calculado al multiplicar el tiempo en horas/día de cada actividad que realiza al día, por un coeficiente de factor actividad (FA), sumarlo y dividirlo entre 24 horas (National Research Council, 1989).

Tabla 14. Coeficientes para calcular el Factor de Actividad

ACTIVIDAD		FA
Descanso	Dormir, acostado	1,0
Muy Ligera	Actividades de pie o sentado (cocinar, planchar, escribir, estudiar...)	1,5
Ligera	Pasear, golf, ping-pong, vela, caminar a velocidad 4-5 Km/h	2,5
Moderada	Cavar, ciclismo, esquí, tenis, baile, caminar 5-6 Km/h	5,0
Intensa	Fútbol, baloncesto, pasear con carga y subiendo	7,0

Catalogación de la obesidad abdominal. Se calcula en base al valor de la circunferencia de la cintura (CCi), según los criterios establecidos por la Federación internacional de Diabetes (IDF)(Alberti *et al.*, 2005):

- Obesidad abdominal de acuerdo con los criterios de la IDF:
 - Hombres europeos: $CCi \geq 94$ cm
 - Mujeres europeas: $CCi \geq 80$ cm

Índice de masa corporal (IMC), utilizando la operación matemática de la división del peso en kilogramos entre la altura en metros al cuadrado (kg/m^2).

Categorización del IMC según la edad

- Adolescentes < 18 años. Dado que este colectivo se encuentra en periodo de desarrollo y crecimiento, ha de considerarse la edad y sexo en el cálculo de la categoría correspondiente al IMC. Por tanto, la categorización del IMC en estos casos se realizará según el método de cálculo del percentil del valor absoluto del IMC y su posición en una gráfica normalizada de IMC (Sobradillo *et al.*, 2004).
 1. Delgadez, por debajo del percentil 5
 2. Normalidad, entre los percentiles 5 y 84
 3. Sobrepeso, entre los percentiles 85 y 89
 4. Obesidad, por encima del percentil 90
- Adultos ≥ 18 años y < 65 años (Alonso *et al.*, 2005).
 1. Peso insuficiente $< 18,5$ kg/m^2
 2. Normopeso 18,5-24,9 kg/m^2
 3. Sobrepeso Grado I 25-26,9 kg/m^2
 4. Sobrepeso Grado II 27-29,9 kg/m^2
 5. Obesidad Grado I 30-34,9 kg/m^2
 6. Obesidad Grado II 35-39,9 kg/m^2
 7. Obesidad grado III ≥ 40 kg/m^2
 8. Obesidad Grado IV ≥ 50 kg/m^2

- Ancianos ≥ 65 años (Wanden-Berghe, 2007).
 1. Desnutrición severa: <16 kg/m²
 2. Desnutrición moderada: 16-16,9 kg/m²
 3. Desnutrición leve: 17-18,4 kg/m²
 4. Peso insuficiente o riesgo de desnutrición: 18,5-21,9 kg/m²
 5. Normopeso o normalidad nutricional: 22-26,9 kg/m²
 6. Sobrepeso: 27-29,9 kg/m²
 7. Obesidad grado I: 30-34,9 kg/m²
 8. Obesidad grado II: 35-39,9 kg/m²
 9. Obesidad grado III (mórbida): 40-49,9 kg/m²
 10. Obesidad grado IV (extrema): ≥ 50 kg/m²

Anexo VII

Cuaderno de Recogida de Datos

Nº del cuestionario

Interacciones entre factores de riesgo genéticos y ambientales en los efectos metabólicos graves asociados al uso de antipsicóticos. Estudio de seguimiento de pacientes tratados con antipsicóticos

(CUADERNILLO DE RECOGIDA DE DATOS)



Universidad de Valladolid

Nº del cuestionario **Persona que suministra la información para cumplimentar el cuestionario**Paciente Familiar

Otro (Consignar)

Datos sociodemográficosNombre y Apellidos _____ Hombre Mujer

Edad _____ Fecha de nacimiento _____ Ciudad y código postal _____

Dirección _____ Estado Civil _____

Profesión /Situación Laboral _____

Teléfono particular _____ Teléfono móvil _____

Datos de filiación

Lugar de captación _____ Especialista de contacto _____

Fecha ingreso en el estudio _____ Teléfono especialista _____

Fecha entrevista _____ Lugar entrevista _____

Antecedentes clínicos relevantes (incluidas las enfermedades actuales no psiquiátricas)Patologías Cardiovasculares
-Tumores
-Grandes intervenciones quirúrgicas
-Ingresos hospitalarios
-Metabólicos
-Otros
-

Nº del cuestionario

Antecedentes familiares

Cardiovasculares

-

Tumores

-

Obesidad

-

Diabetes Mellitus

-

Dislipemias

-

Psiquiátricos (Psicosis y otros)

-

Otros

-

Nº del cuestionario

Datos clínicos psiquiátricos

Diagnósticos Psiquiátricos anteriores (DSM IV)/ Fecha Diagnóstico/Ingresos (fechas, tratamientos)

-

Diagnóstico Psiquiátrico actual (DSM IV)/ Fecha Diagnóstico

-

Cambios en el Diagnóstico (Fecha y Motivos del cambio)

-

Escala del Síndrome Adictivo en la Psicosis (ESAP) <small>(Vargas y López-Lorenzo, 2009)</small>					
Sustancia	Primer uso	Frecuencia de consumo	Tiempo de consumo	Último consumo	Intensidad de la adicción
Tabaco	0 1 2 3 4	0 1 2 3 4	0 1 2 3 4	0 1 2 3 4	0 1 2 3 4
Café	0 1 2 3 4	0 1 2 3 4	0 1 2 3 4	0 1 2 3 4	0 1 2 3 4
Alcohol	0 1 2 3 4	0 1 2 3 4	0 1 2 3 4	0 1 2 3 4	0 1 2 3 4
Cannabis	0 1 2 3 4	0 1 2 3 4	0 1 2 3 4	0 1 2 3 4	0 1 2 3 4
Cocaína	0 1 2 3 4	0 1 2 3 4	0 1 2 3 4	0 1 2 3 4	0 1 2 3 4
Anfetaminas	0 1 2 3 4	0 1 2 3 4	0 1 2 3 4	0 1 2 3 4	0 1 2 3 4
Alucinógenos	0 1 2 3 4	0 1 2 3 4	0 1 2 3 4	0 1 2 3 4	0 1 2 3 4
Opiáceos	0 1 2 3 4	0 1 2 3 4	0 1 2 3 4	0 1 2 3 4	0 1 2 3 4
Juego	0 1 2 3 4	0 1 2 3 4	0 1 2 3 4	0 1 2 3 4	0 1 2 3 4

<p>Primer uso de la sustancia</p> <ol style="list-style-type: none"> 0. Después de los 30 años. 1. Entre los 26 y los 30 años. 2. Entre los 21 y los 25 años. 3. Entre los 16 y los 20 años. 4. Antes de los 16 años. <p>Tiempo total de consumo (Se considerará cualquier nivel de intensidad de consumo. Los periodos de tiempo separados por periodos de abstinencia se sumarán para un cómputo global.)</p> <ol style="list-style-type: none"> 0. Nunca o hasta un máximo de tres días. 1. Entre tres días y seis meses. 2. Más de seis meses y menos de 5 años. 3. Más de 5 y menos de 15 años. 4. Más de 15 años. <p>Último consumo</p> <ol style="list-style-type: none"> 0. Hace más de cinco años o nunca ha consumido la sustancia. 1. Más de seis meses y menos de cinco años. 2. Más de un mes y menos de seis meses. 3. Más de una semana y menos de un mes. 4. En la última semana. 	<p>Frecuencia más representativa de consumo (Refiriendo a las épocas de mayor actividad adictiva)</p> <ol style="list-style-type: none"> 0. Nunca o como mucho tres veces en la vida 1. Esporádicamente: como mucho cuatro veces al año. 2. Una a tres veces al mes. 3. Una a dos veces a la semana. 4. Tres o más veces a la semana. <p>Intensidad de la adicción (Refiriendo a las épocas de mayor actividad adictiva)</p> <ol style="list-style-type: none"> 0. Ha consumido la sustancia como máximo en tres ocasiones y siempre sin problemas. 1. Uso habitual, moderado y no problemático de la sustancia, o hábito no problemático. 2. Abuso, uso no problemático a dosis altas o hábito problemático. 3. Dependencia, problemas graves debidos al consumo o conducta claramente adictiva. 4. Mantenimiento del consumo o conducta adictiva a pesar de ocasionar problemas muy graves, se cumplan o no criterios de dependencia.
---	---

NOTA: En el caso de la ludopatía, en lugar de consumo de la sustancia, la puntuación se refiere a la conducta de juego.

Observaciones:

-

Nº del cuestionario

Anamnesis farmacológica													
Inicio (/ /)							3 meses (/ /)						
Fármaco	Indicación	Fecha Inicio	F.Fin	FF	Dosis	Frec.	Fármaco	Indicación	Fecha Inicio	F. Fin	FF	Dosis	Frec.
Observaciones							Observaciones						

Nº del cuestionario

Anamnesis farmacológica													
6 meses (/ /)							12 meses (/ /)						
Fármaco	Indicación	Fecha Inicio	F.Fin	FF	Dosis	Frec.	Fármaco	Indicación	Fecha Inicio	F. Fin	FF	Dosis	Frec.
Observaciones							Observaciones						

Nº del cuestionario

Inventario de Actitudes hacia la Medicación Psiquiátrica			
Basal	Total	/	
1. Para mí lo bueno de la medicación supera lo malo	V	F	
2. Me siento raro/a, como un zombi, con la medicación	V	F	
3. Tomo medicación por decisión mía	V	F	
4. La medicación hace que me sienta más relajado/a	V	F	
5. La medicación hace que me sienta cansado/a y lento/a	V	F	
6. Tomo medicación sólo cuando estoy enfermo/a	V	F	
7. Me siento más normal con la medicación	V	F	
8. Es antinatural para mi mente y mi cuerpo estar controlado/a por medicaciones	V	F	
9. Mis pensamientos son más claros con medicación	V	F	
10. Por estar con medicación puedo prevenir caer enfermo	V	F	
3 meses	Total	/	
1. Para mí lo bueno de la medicación supera lo malo	V	F	
2. Me siento raro/a, como un zombi, con la medicación	V	F	
3. Tomo medicación por decisión mía	V	F	
4. La medicación hace que me sienta más relajado/a	V	F	
5. La medicación hace que me sienta cansado/a y lento/a	V	F	
6. Tomo medicación sólo cuando estoy enfermo/a	V	F	
7. Me siento más normal con la medicación	V	F	
8. Es antinatural para mi mente y mi cuerpo estar controlado/a por medicaciones	V	F	
9. Mis pensamientos son más claros con medicación	V	F	
10. Por estar con medicación puedo prevenir caer enfermo	V	F	
6 meses	Total	/	
1. Para mí lo bueno de la medicación supera lo malo	V	F	
2. Me siento raro/a, como un zombi, con la medicación	V	F	
3. Tomo medicación por decisión mía	V	F	
4. La medicación hace que me sienta más relajado/a	V	F	
5. La medicación hace que me sienta cansado/a y lento/a	V	F	
6. Tomo medicación sólo cuando estoy enfermo/a	V	F	
7. Me siento más normal con la medicación	V	F	
8. Es antinatural para mi mente y mi cuerpo estar controlado/a por medicaciones	V	F	
9. Mis pensamientos son más claros con medicación	V	F	
10. Por estar con medicación puedo prevenir caer enfermo	V	F	
12 meses	Total	/	
1. Para mí lo bueno de la medicación supera lo malo	V	F	
2. Me siento raro/a, como un zombi, con la medicación	V	F	
3. Tomo medicación por decisión mía	V	F	
4. La medicación hace que me sienta más relajado/a	V	F	
5. La medicación hace que me sienta cansado/a y lento/a	V	F	
6. Tomo medicación sólo cuando estoy enfermo/a	V	F	
7. Me siento más normal con la medicación	V	F	
8. Es antinatural para mi mente y mi cuerpo estar controlado/a por medicaciones	V	F	
9. Mis pensamientos son más claros con medicación	V	F	
10. Por estar con medicación puedo prevenir caer enfermo	V	F	

Nº del cuestionario **Hábitos alimentarios****Basal**

Apetito

1. No tengo hambre nunca.
2. No tengo hambre casi nunca.
3. Tengo hambre a la hora de comer.
4. Tengo hambre casi siempre.
5. Tengo hambre siempre.
6. Tengo hambre incluso después de terminar de comer.

Saciedad

- I. Me sacio al empezar a comer.
- II. Me sacio a la mitad de la comida.
- III. Me sacio al terminar de comer.
- IV. Nunca estoy saciado.

¿Come en casa, en restaurante o comedor colectivo?

¿Cuántas comidas realiza al día? Desayuno Almuerzo Comida Merienda Cena Recena

¿Qué suele comer en los "picoteos"?

3 alimentos que prefiera

-
-
-

3 alimentos que rechace

-
-
-

Observaciones

- Peso habitual (Kg)

3 meses

Apetito

1. No tengo hambre nunca.
2. No tengo hambre casi nunca.
3. Tengo hambre a la hora de comer.
4. Tengo hambre casi siempre.
5. Tengo hambre siempre.
6. Tengo hambre incluso después de terminar de comer.

Saciedad

- I. Me sacio al empezar a comer.
- II. Me sacio a la mitad de la comida.
- III. Me sacio al terminar de comer.
- IV. Nunca estoy saciado.

¿Come en casa, en restaurante o comedor colectivo?

¿Cuántas comidas realiza al día? Desayuno Almuerzo Comida Merienda Cena Recena

¿Qué suele comer en los "picoteos"?

3 alimentos que prefiera

-
-
-

3 alimentos que rechace

-
-
-

Observaciones:

-

Nº del cuestionario

6 meses

Apetito

1. No tengo hambre nunca.
2. No tengo hambre casi nunca.
3. Tengo hambre a la hora de comer.
4. Tengo hambre casi siempre.
5. Tengo hambre siempre.
6. Tengo hambre incluso después de terminar de comer.

Saciedad

- I. Me sacio al empezar a comer.
- II. Me sacio a la mitad de la comida.
- III. Me sacio al terminar de comer.
- IV. Nunca estoy saciado.

¿Come en casa, en restaurante o comedor colectivo?

¿Cuántas comidas realiza al día? Desayuno Almuerzo Comida Merienda Cena Recena

¿Qué suele comer en los "picoteos"?

3 alimentos que prefiera

•
•
•

3 alimentos que rechace

•
•
•

Observaciones

-

12 meses

Apetito

7. No tengo hambre nunca.
8. No tengo hambre casi nunca.
9. Tengo hambre a la hora de comer.
10. Tengo hambre casi siempre.
11. Tengo hambre siempre.
12. Tengo hambre incluso después de terminar de comer.

Saciedad

- V. Me sacio al empezar a comer.
- VI. Me sacio a la mitad de la comida.
- VII. Me sacio al terminar de comer.
- VIII. Nunca estoy saciado.

¿Come en casa, en restaurante o comedor colectivo?

¿Cuántas comidas realiza al día? Desayuno Almuerzo Comida Merienda Cena Recena

¿Qué suele comer en los "picoteos"?

3 alimentos que prefiera

•
•
•

3 alimentos que rechace

•
•
•

Observaciones

-

Nº del cuestionario

Registro de 24 horas	
Basal	
Desayuno	Almuerzo
Comida	
Merienda	Cena
3 meses	
Desayuno	Almuerzo
Comida	
Merienda	Cena
6 meses	
Desayuno	Almuerzo
Comida	
Merienda	Cena
12 meses	
Desayuno	Almuerzo
Comida	
Merienda	Cena
Observaciones	
-	

Nº del cuestionario

Actividad física y sedentarismo**Basal**

¿Cuántas horas duerme al día?	¿Cuántas horas de jornada laboral tiene?	¿Jornada partida?
¿Práctica algún deporte? ¿Cuál?	¿Horas semana?	
¿Cuántas horas camina al día?	¿Cuántas horas permanece sentado?	
¿Cuántas horas ve a diario la televisión?		
¿Cuántas horas dedica a la semana a?		
<ul style="list-style-type: none"> • Escuchar música • Ver películas 	<ul style="list-style-type: none"> • Ordenador internet • Leer libros, revistas 	
Observaciones		
-		

3 meses

¿Cuántas horas duerme al día?	¿Cuántas horas de jornada laboral tiene?	¿Jornada partida?
¿Práctica algún deporte? ¿Cuál?	¿Horas semana?	
¿Cuántas horas camina al día?	¿Cuántas horas permanece sentado?	
¿Cuántas horas ve a diario la televisión?		
¿Cuántas horas dedica a la semana a?		
<ul style="list-style-type: none"> • Escuchar música • Ver películas 	<ul style="list-style-type: none"> • Ordenador internet • Leer libros, revistas 	
Observaciones		
-		

6 meses

¿Cuántas horas duerme al día?	¿Cuántas horas de jornada laboral tiene?	¿Jornada partida?
¿Práctica algún deporte? ¿Cuál?	¿Horas semana?	
¿Cuántas horas camina al día?	¿Cuántas horas permanece sentado?	
¿Cuántas horas ve a diario la televisión?		
¿Cuántas horas dedica a la semana a?		
<ul style="list-style-type: none"> • Escuchar música • Ver películas 	<ul style="list-style-type: none"> • Ordenador internet • Leer libros, revistas 	
Observaciones -		

12 meses

¿Cuántas horas duerme al día?	¿Cuántas horas de jornada laboral tiene?	¿Jornada partida?
¿Práctica algún deporte? ¿Cuál?	¿Horas semana?	
¿Cuántas horas camina al día?	¿Cuántas horas permanece sentado?	
¿Cuántas horas ve a diario la televisión?		
¿Cuántas horas dedica a la semana a?		
<ul style="list-style-type: none"> • Escuchar música • Ver películas 	<ul style="list-style-type: none"> • Ordenador internet • Leer libros, revistas 	
Observaciones		
-		

Nº del cuestionario

Valores antropométricos

	Tensión Arterial	Talla	Peso	IMC
Basal				
3 meses				
6 meses				
12 meses				

Observaciones -

	Perímetro braquial	P. cintura	P. cadera	P. cintura/cadera
Basal				
3 meses				
6 meses				
12 meses				

Datos analíticos

Fecha extracción y código para genotipado

Fecha incorporación en el cuadernillo resultados

Nº del cuestionario

Escala de Impresión Clínica Global (Clinical Global Impression, CGI)**Gravedad de la enfermedad (CGI-SI)**

Basándose en su experiencia clínica, ¿cuál es la gravedad de la enfermedad en el momento actual?:

0. No evaluado
1. Normal, no enfermo
2. Dudosamente enfermo
3. Levemente enfermo
4. Moderadamente enfermo
5. Marcadamente enfermo
6. Gravemente enfermo
7. Entre los pacientes más extremadamente enfermos

Mejoría global (CGI-GI)

Comparado con el estado inicial, ¿cómo se encuentra el paciente en estos momentos? (Puntúe la mejoría total independientemente de que a su juicio se deba o no por completo al tratamiento):

0. No evaluado
1. Mucho mejor
2. Moderadamente mejor
3. Levemente mejor
4. Sin cambios
5. Levemente peor
6. Moderadamente peor
7. Mucho peor

	basal	3 meses	6 meses	12 meses
Fechas				
CGI-SI				
CGI-GI				
EEAG				
Índice comorbilidad Charlson				
Índice mortalidad Charlson				
SALSEX				

Nº del cuestionario **ESCALA DE EVALUACIÓN DE LA ACTIVIDAD GLOBAL (EEAG)***

- 100...91** Actividad satisfactoria en una amplia gama de actividades, nunca parece superado/a por los problemas de la vida, es valorado/a por los demás a causa de sus abundantes cualidades positivas. Sin síntomas.
-
- 90...81** Síntomas ausentes o mínimos (por ej., ligera ansiedad antes de un examen), buena actividad en todas las áreas, interesado/a e implicado/a en una amplia gama de actividades, socialmente eficaz, generalmente satisfecho/a de su vida, sin más preocupaciones o problemas que los cotidianos (por ej., una discusión ocasional con miembros de la familia).
-
- 80...71** Si existen síntomas, son transitorios y constituyen reacciones esperables ante agentes estresantes psicosociales (por ej., dificultades para concentrarse tras una discusión familiar); solo existe una ligera alteración de la actividad social, laboral o escolar (por ej., descenso temporal del rendimiento escolar).
-
- 70...61** Algunos síntomas leves (por ej., humor depresivo e insomnio ligero) o alguna dificultad en la actividad social, laboral o escolar (por ej., hacer novillos ocasionalmente o robar algo en casa), pero en general funciona bastante bien, tiene algunas relaciones interpersonales significativas.
-
- 60...51** Síntomas moderados (por ej., afecto aplanado y lenguaje circunstancial, crisis de angustia ocasionales) o dificultades moderadas en la actividad social, laboral o escolar (por ej., pocos amigos, conflictos con compañeros de trabajo o escuela).
-
- 50...41** Síntomas graves (por ej., ideación suicida, rituales obsesivos graves, robos en tiendas) o cualquier alteración grave de la actividad social, laboral o escolar (por ej., sin amigos, incapaz de mantenerse en un empleo).
-
- 40...31** Una alteración de la verificación de la realidad o de la comunicación (por ej., el lenguaje es a veces ilógico, oscuro o irrelevante) o alteración importante en varias áreas como el trabajo escolar, las relaciones familiares, el juicio, el pensamiento o el estado de ánimo (por ej., un hombre depresivo evita a sus amigos, abandona la familia y es incapaz de trabajar; un niño golpea frecuentemente a niños más pequeños, es desafiante en casa y deja de acudir a la escuela).
-
- 30...21** La conducta está considerablemente influida por ideas delirantes o alucinaciones o existe una alteración grave de la comunicación o el juicio (por ej., a veces es incoherente, actúa de manera claramente inapropiada, preocupación suicida) o incapacidad para funcionar en casi todas las áreas (por ej., permanece en la cama todo el día; sin trabajo, vivienda o amigos).
-
- 20...11** Algún peligro de causar lesiones a otros o a sí mismo (por ej., intentos de suicidio sin una expectativa manifiesta de muerte; frecuentemente violento; excitación maniaca) u ocasionalmente deja de mantener la higiene personal mínima (por ej., con manchas de excrementos) o alteración importante de la comunicación (por ej., muy incoherente o mudo).
-
- 10...1** Peligro persistente de lesionar gravemente a otros o a sí mismo (por ej., violencia recurrente) o incapacidad persistente para mantener la higiene personal mínima o acto suicida grave con expectativa manifiesta de muerte.
-
- 0** Información inadecuada

Nº del cuestionario

Cuestionario sobre actividad sexual
Desde que toma el tratamiento farmacológico, ¿ha notado algún tipo de alteración en la actividad sexual? Sí _ No _
¿Ha notado disminución en su deseo de actividad sexual o en el interés por el sexo? 0 _ Ningún problema 1 _ Descenso leve. Algo menos de interés 2 _ Descenso moderado. Bastante menos interés 3 _ Descenso severo. Casi nada o nulo interés
¿Ha notado algún retraso en la eyaculación/orgasmo? 0 _ Ningún retraso 1 _ Retraso leve o apenas apreciable 2 _ Retraso moderado y claramente apreciable 3 _ Retraso intenso aunque puede eyacular
¿Ha notado incapacidad para eyacular o tener orgasmo una vez que comenzó la relación sexual? 0 _ Nunca 1 _ A veces: menos del 25 % de las ocasiones 2 _ A menudo: 25-75% de las ocasiones 3 _ Siempre o casi siempre: más del 75 % de las ocasiones
¿Ha notado dificultades de la erección o del mantenimiento de la misma o en la lubricación Vaginal, una vez que inicia la actividad sexual? 0 _ Nunca 1 _ A veces: menos del 25 % de las ocasiones 2 _ A menudo: 25-75% de las ocasiones 3 _ Siempre o casi siempre: más del 75 % de las ocasiones
¿Cómo tolera los cambios en la relación sexual? 1 _ Bien. Ningún problema por este motivo 2 _ Aceptable. Le molesta la disfunción aunque no ha pensado abandonar el tratamiento por este motivo. Interfiere en sus relaciones de pareja 3 _ Mal. Le molesta mucho la disfunción sexual. Ha pensado en abandonar el tratamiento por esta causa o interfiere gravemente en las relaciones de pareja

15

Nº del cuestionario

Otras observaciones

-

Retirada del estudio

- Finalización del tratamiento farmacológico psiquiátrico
- Abandono del tratamiento
- Colaboración nula por parte del paciente
- Nula respuesta al tratamiento con clozapina
- Administración de más de un antipsicótico
- Recibe fármacos incluidos en los criterios de exclusión
- Cumple algún criterio de exclusión
- Otros: _____

Anexo VIII

Procesamiento de las muestras

Extracción de ADN

Los pasos realizados para la extracción de una muestra de ADN con el extractor automático MagnaPure compact y su kit comercial fueron los siguientes:



Imagen 1. Magnapure

- 1) Insertar en el extractor los cartuchos del kit comercial con las diferentes eluciones, previamente registrados en el aparato mediante el lector del código de barras.



Imagen 2. Escaneado del código de barras de las eluciones del kit del Margnapure.

- 2) Insertar el juego de puntas en su lugar correspondiente.



Imagen 3. Kit comercial y puntas del Magnapure

- 3) Introducir las muestras en los tubos sin códigos de barras:
- 4) Numerar los tubos con el mismo número de la muestra.
- 5) Depositar 1000 μ l de la muestra en el tubo con la pipeta y una punta con filtro por muestra; desechar las puntas en el contenedor adecuado.
- 6) Colocar en los agujeros correspondientes
- 7) Poner los tubos donde quedará el ADN, tubos con códigos de barras, previamente registrar el código con el lector del aparato. Indicar en la máquina los números de los tubos.
- 8) Elegir el protocolo: DNA_Blood_1000. Se realizará el procesamiento de 1000 μ l de sangre completa con 200 μ l de elución.
- 9) Confirmar los datos y pulsar el botón de inicio. El proceso dura 40 min.
- 10) Una vez acabado, poner el tapón a las muestras, congelarlas a -20°C y desechar en los contenedores adecuados los materiales utilizados para dicho proceso.



Imagen 4. Colocación del material dentro del Magnapure

Pellet de linfocitos

La sangre sobrante del tubo del que se extrajeron 1000 μl de sangre, se repartió entre dos tubos de 15 ml para centrifugar, previamente anonimizados. Se rellenaron con solución 1 (10mM Tris pH 7.6, 10mM KCl, 10mM MgCl_2) hasta un centímetro por debajo del borde del tubo con la pipeta serológica, y con 120 μl de Igepal CA 630 (Octylphenoxy poly (ethyleneoxy) ethanol, branched), tapándose y agitándose hasta que la muestra quedó totalmente diluida. Una vez homogenizada, se centrifugó durante 15 minutos a 3000 revoluciones por minuto y a 20°C. Posteriormente, con una pipeta Pasteur, se desechó la sangre sobrante, depositándola en el contenedor de residuos adecuado e introduciendo cada uno de los pellet en tubos de 1,5 ml, previamente rotulados y congelándolos a -20°C.

Anexo IX
Autorizaciones



UNIVERSIDAD DE VALLADOLID.
FACULTAD DE MEDICINA
C/ RAMÓN Y CAJAL,7
47005 VALLADOLID.

COMITÉ ÉTICO DE INVESTIGACIÓN
CLÍNICA DE LA UNIVERSIDAD DE
VALLADOLID

COMISIÓN PERMANENTE
07 de febrero d 2008

INFORME DEL CEIC

Evaluados y Ponderados los Aspectos Éticos y Legales aplicables, según la legislación vigente, en territorio nacional, europeo y de organismos internacionales para la Evaluación de Proyectos de Investigación, realizada por el Comité Ética de Investigación Clínicas de la Universidad de Valladolid.

Una vez evaluado el proyecto de Investigación:

Valladolid 07/02/2008. Código CEIC: Ensayo Clínico/Proyecto de Investigación 2008/03

Nº EUDRACT: No procede

Código de protocolo del promotor (y versión): Referencia del Grupo de Investigación de Excelencia: GR129

Versión/fecha del protocolo: 07-02-2008

Hoja de información al paciente/sujeto (versión/fecha): SI

Título: **ESTUDIO DE LA INFLUENCIA DE CIERTOS POLIMORFISMOS GENÉTICOS EN EL AUMENTO DE PESO ASOCIADO A LOS ANTIPSICÓTICOS ATÍPICOS**

Promotor: Convoca grupos de excelencia de Castilla y Leon.

Diseño y objetivos:

Diseño. Se llevará a cabo un estudio de seguimiento, de comparación interna, en pacientes a los que se prescribe un antipsicótico atípico por primera vez. Se considera paciente expuesto aquel que tenga la variante genética a estudiar y que reciba un antipsicótico atípico; paciente no expuesto será aquel que no tenga esa variante y que reciba un antipsicótico atípico. El desenlace de interés es el aumento de peso.

Sujetos del estudio. Criterios de inclusión y exclusión de pacientes. Se incluirán los pacientes que cumplan los siguientes criterios de inclusión:

- Ambos sexos con edades comprendidas entre 16 y 65 años.
- Prescripción por primera vez de uno de los siguientes antipsicóticos atípicos: amisulpride, aripiprazol, clozapina, olanzapina, quetiapina, risperidona, ziprasidona.
- Consentimiento informado para participar en el proyecto.

Se excluirán todos los pacientes que presenten alguna de las siguientes condiciones:

- Obesidad premórbida.
- Antecedentes de tratamiento con antipsicóticos (típicos o atípicos).
- Tratamiento con más de un antipsicótico.
- Antecedentes personales o familiares de diabetes o trastornos de la alimentación.
- Presencia de otras causas importantes de obesidad.

Objetivo principal: Conocer la influencia genética en el aumento de peso inducido por la toma de antipsicóticos atípicos.

Otros objetivos:

- Conocer la proporción de pacientes en tratamiento con antipsicóticos atípicos que desarrollan aumento de peso en condiciones reales de uso.
- Conocer el grado de aumento de peso que producen los distintos antipsicóticos.
- Conocer la posible influencia en el aumento de peso asociado a antipsicóticos atípicos de las siguientes variantes genéticas: receptor de serotonina 5HT2C, receptor de histamina H1R/H2R, CYP2D6, SREBP-1, GNB-3 y SNAP25.
- Identificar los polimorfismos concretos que influyen en el aumento de peso asociado a antipsicóticos atípicos.
- Conocer otros factores que puedan influir en el aumento de peso asociado por antipsicóticos atípicos.
- Caracterizar el tipo de pacientes susceptibles de desarrollar aumento de peso al ser tratados con antipsicóticos atípicos.

De Velasco



UNIVERSIDAD DE VALLADOLID.
FACULTAD DE MEDICINA
C/ RAMÓN Y CAJAL,7
47005 VALLADOLID.

COMITÉ ÉTICO DE INVESTIGACIÓN
CLÍNICA DE LA UNIVERSIDAD DE
VALLADOLID

COMISIÓN PERMANENTE
07 de febrero d 2008

- Elaborar un modelo predictivo del aumento de peso que recoja todos los factores con su influencia relativa.
- Comparar los datos obtenidos en población española con los obtenidos en otras poblaciones.

Para ser realizado en: Instituto de Farmacoepidemiología. Universidad de Valladolid

Cuyos Investigador Responsable es: Dr. Alfonso Carvajal García-Pando

Investigadores Colaboradores: no constan

El CEIC resuelve **INFORMAR FAVORABLEMENTE**, la realización del estudio reseñado.

Valladolid a 07 de febrero de 2008

Fdo.: Dr. José Luis García Roldán
Secretario del CEIC de la Universidad de Valladolid.



MINISTERIO SANIDAD Y POLÍTICA SOCIAL
REGISTRO AUXILIAR
AGENCIA E. DE MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS
SANITARIOS
SALIDA
N. de Registro: 17540 / RG 31694
Fecha: 19/04/2010 13:53:15

A
S
Y
TARIOS

Fecha: 14 de Abril de 2010

Referencia: Estudio GENOBES. CAR-ANT-2010-01

RESOLUCIÓN DE AUTORIZACIÓN ESTUDIO FINANCIADO CON FONDOS PÚBLICOS

DESTINATARIO: D. Alfonso Carvajal García-Pando
Instituto de Farmacoepidemiología
Facultad de Medicina
C/ Ramón y Cajal 7
47005 - VALLADOLID

Vista la solicitud formulada por **D. Alfonso Carvajal García-Pando** para la realización del estudio complementario en la autorización de comercialización titulado “ **Estudio de la influencia de ciertos polimorfismos genéticos en el aumento de peso asociado a los antipsicóticos atípicos**”. Código **CAR-ANT-2010-01.**, y cuyo promotor es **D. Alfonso Carvajal García-Pando**, se emite resolución a tenor de los siguientes

ANTECEDENTES DE HECHO

PRIMERO: Con fecha **22 de Febrero de 2010**, **D. Alfonso Carvajal García-Pando**, solicitó al Comité de Coordinación de Estudios Posautorización la autorización del estudio titulado “ **Estudio de la influencia de ciertos polimorfismos genéticos en el aumento de peso asociado a los antipsicóticos atípicos**”. Código **CAR-ANT-2010-01.**

SEGUNDO: Con fecha **10 de Marzo de 2010** se reciben modificaciones al protocolo clasificado.

TERCERO: Con fecha **8 de abril de 2010**, el Comité de Coordinación de Estudios Posautorización emite opinión favorable respecto a la realización del estudio.

A estos antecedentes de hechos le son de aplicación los siguientes:

FUNDAMENTOS DE DERECHO:

Primero.- Son de aplicación al presente procedimiento la Ley 30/1992, de 26 de noviembre, de Régimen Jurídico de las Administraciones Públicas y del Procedimiento Administrativo Común; la Ley 12/2000, de 29 de diciembre, de medidas fiscales, administrativas y de orden social; la Ley 29/2006, de 26 de julio, de Garantías y Uso Racional de los Medicamentos y Productos Sanitarios; el Real Decreto 223/2004, de 6 de febrero, por el que se regulan los ensayos

CORREO ELECTRÓNICO

farmacoepi@aemps.es

C/ CAMPEZO, 1 – EDIFICIO 8
28022 MADRID



DIRECCION DE LA
AGENCIA ESPAÑOLA
DE MEDICAMENTOS Y
PRODUCTOS SANITARIOS

clínicos con medicamentos; el Real Decreto 520/1999, de 26 de marzo, por el que se aprueba el Estatuto de la Agencia Española del Medicamento; el Real Decreto 1344/2007, de 11 de octubre, por el que se regula la farmacovigilancia de medicamentos de uso humano y la Orden SAS/3470/2009, de 16 de diciembre, por la que se publican las directrices sobre estudios posautorización de tipo observacional para medicamentos de uso humano.

Así, del expediente se deduce que se cumplen los requisitos establecidos para su autorización.

Por todo lo anteriormente expuesto la Directora de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios en el ejercicio de sus competencias **RESUELVE:**

1º.- AUTORIZAR la realización de este estudio complementario a la autorización de comercialización titulado “ **Estudio de la influencia de ciertos polimorfismos genéticos en el aumento de peso asociado a los antipsicóticos atípicos**”. Código CAR-ANT-2010-01.

Contra la presente resolución que pone fin a la vía administrativa podrá interponerse Recurso Potestativo de Reposición, ante la Directora de la Agencia, en el plazo de un mes a contar desde el día siguiente a aquel en que tenga lugar la notificación de la presente resolución, de conformidad con lo dispuesto en los artículos 116 y 117 de la Ley 30/1992, de 26 de noviembre, o Recurso Contencioso-Administrativo ante el Juzgado Central de lo Contencioso-Administrativo de Madrid, en el plazo de dos meses contados desde el día siguiente al de la notificación de la presente resolución, de conformidad con la Ley 29/1998, de 13 de Julio, reguladora de la Jurisdicción Contencioso-Administrativa, sin perjuicio de poder ejercitar cualquier otro recurso que se estime oportuno. En caso de interponerse recurso de reposición no podrá interponerse recurso contencioso-administrativo hasta la resolución expresa o presunta del primero.

LA DIRECTORA DE LA AGENCIA ESPAÑOLA
DE MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS SANITARIOS

Cristina Avendaño Solá

CORREO ELECTRÓNICO

farmacoepi@aemps.es

C/ CAMPEZO, 1 – EDIFICIO 8
28022 MADRID



Junta de Castilla y León

Consejería de Sanidad
Dirección General de Salud Pública
e Investigación, Desarrollo e Innovación

Vista la solicitud de autorización para la realización de un estudio postautorización de tipo observacional de seguimiento prospectivo, presentada por Alfonso Carvajal García-Pando, en nombre y representación del Instituto de Farmacoepidemiología de la Universidad de Valladolid.

ANTECEDENTES DE HECHO

PRIMERO: Con fecha 9 de marzo de 2009 tiene entrada en la Consejería de Sanidad solicitud de autorización para la realización del estudio postautorización observacional de seguimiento prospectivo (EPA-SP), titulado "Estudio de la influencia de ciertos polimorfismos genéticos en el aumento de peso asociado a los antipsicóticos atípicos".

SEGUNDO: El Estudio está financiado por la Consejería de Educación de la Junta de Castilla y León: Ayudas a "Programas de Actividad Investigadora a realizar por los grupos de Investigación de Excelencia de Castilla y León", Grupo de Investigación de Excelencia GR 129.

TERCERO: Revisada la documentación que acompaña a la referida solicitud se procede a evaluar el protocolo del estudio.

FUNDAMENTOS DE DERECHO

PRIMERO: La competencia en la materia la tiene atribuida esta Comunidad Autónoma en virtud del Real Decreto 1755/1998, de 31 de Julio, de traspaso de funciones y servicios de la Administración del Estado en materia de ejecución de la legislación sobre Productos Farmacéuticos.

SEGUNDO: De conformidad con lo establecido en el Decreto 80/2007, de 19 de Julio, por el que se aprueba la vigente estructura orgánica de la Consejería de Sanidad, entre las funciones de la Dirección General de Salud Pública e Investigación Desarrollo e Innovación previstas en su artículo 5, se le atribuye en el apartado c) la del ejercicio de la Autoridad Sanitaria.

TERCERO: Examinado el expediente, con la solicitud y la documentación aportada, se concluye que el estudio se ajusta a los requisitos establecidos en el Real Decreto 1344/2007, de 11 de octubre, por el que se regula la Farmacovigilancia de medicamentos de uso humano.

En mérito a lo expuesto, de conformidad con los preceptos que se mencionan y demás de pertinente y general aplicación,

**Junta de
Castilla y León**

Consejería de Sanidad
Dirección General de Salud Pública
e Investigación, Desarrollo e Innovación

RESUELVO

Autorizar la realización del estudio titulado "Estudio de la influencia de ciertos polimorfismos genéticos en el aumento de peso asociado a los antipsicóticos atípicos". En los centros sanitarios de esta Comunidad Autónoma de Castilla y León que constan en el expediente.

Así mismo, le informo que debe comunicar a esta Dirección General de Salud Pública e Investigación, Desarrollo e Innovación, la fecha efectiva de inicio del estudio, así como cualquier modificación de los requisitos exigibles para la concesión de esta autorización.

Contra la presente resolución, que no agota la vía administrativa, podrá interponerse, de acuerdo con el artículo 114 de la Ley 30/92, de 26 de noviembre de Régimen Jurídico de las Administraciones Públicas y del Procedimiento Administrativo Común y con el artículo 60 de la Ley 3/2001, de 3 de julio, de Gobierno y Administración de la Comunidad de Castilla y León, recurso de alzada ante el Excmo. Sr. Consejero de Sanidad, en el plazo de un mes a contar desde el día siguiente al de su notificación.

Valladolid, 11 marzo de 2010

**EL DIRECTOR GENERAL DE SALUD PÚBLICA
E INVESTIGACIÓN, DESARROLLO E INNOVACIÓN**



Fdo.: José Javier Castrodeza Sanz

Anexo X

Otra documentación

Diagnósticos psiquiátrico del DSM-IV que componen la categoría "otros" de la variable diagnóstico psiquiátrico principal actual

- F06.9 Otro trastorno mental debido a lesión o disfunción cerebral o a enfermedad somática sin especificación
- F41.1 Trastorno de ansiedad generalizada
- F41.2 Trastorno mixto ansioso-depresivo
- F42 Trastorno obsesivo-compulsivo
- F42.8 Otros trastornos obsesivo-compulsivos
- F43.2 Trastornos de adaptación
- F44 Trastornos disociativos (de conversión)
- F45 Trastornos somatomorfos
- F48 Otros trastornos neuróticos
- F50 Trastornos de la conducta alimentaria
- F60 Trastornos específicos de la personalidad
- F60.4 Trastorno histriónico de la personalidad
- F60.7 Trastorno dependiente de la personalidad
- F60.8 Otros trastornos específicos de la personalidad
- F70 Retraso mental leve
- F71 Retraso mental moderado
- F84 Trastornos generalizados del desarrollo
- F98.9 Trastorno de las emociones y del comportamiento de comienzo habitual en la infancia o la adolescencia sin especificación
- F99 Trastorno mental sin especificación

Tabla 10 bis. Enlaces de los polimorfismos analizados con cobertura suficiente

Genes	Polimorfismos	Enlaces
ANKK1	rs7104979 rs1800497 rs17115461	http://www.ncbi.nlm.nih.gov/projects/SNP/snp_ref.cgi?rs=7104979 http://www.ncbi.nlm.nih.gov/projects/SNP/snp_ref.cgi?rs=1800497 http://www.ncbi.nlm.nih.gov/projects/SNP/snp_ref.cgi?rs=17115461
BDNF	rs6265	http://www.ncbi.nlm.nih.gov/projects/SNP/snp_ref.cgi?rs=6265
CNR1	rs1049353	http://www.ncbi.nlm.nih.gov/projects/SNP/snp_ref.cgi?rs=1049353
DRD2	rs1799732 rs1799978	http://www.ncbi.nlm.nih.gov/projects/SNP/snp_ref.cgi?rs=1799732 http://www.ncbi.nlm.nih.gov/projects/SNP/snp_ref.cgi?rs=1799978
FAAH	rs324420	http://www.ncbi.nlm.nih.gov/projects/SNP/snp_ref.cgi?rs=324420
FTO	rs76804286 rs9926289 rs9939609	http://www.ncbi.nlm.nih.gov/projects/SNP/snp_ref.cgi?rs=76804286 http://www.ncbi.nlm.nih.gov/projects/SNP/snp_ref.cgi?rs=9926289 http://www.ncbi.nlm.nih.gov/projects/SNP/snp_ref.cgi?rs=9939609
GNB3	rs5442 rs5443	http://www.ncbi.nlm.nih.gov/projects/SNP/snp_ref.cgi?rs=5442 http://www.ncbi.nlm.nih.gov/projects/SNP/snp_ref.cgi?rs=5443
HTR2A	rs1805055 rs6313	http://www.ncbi.nlm.nih.gov/projects/SNP/snp_ref.cgi?rs=1805055 http://www.ncbi.nlm.nih.gov/projects/SNP/snp_ref.cgi?rs=6313
HTR2C	rs518147 rs5946226 rs6318 rs1414334 rs3813928 rs3813929	http://www.ncbi.nlm.nih.gov/projects/SNP/snp_ref.cgi?rs=518147 http://www.ncbi.nlm.nih.gov/projects/SNP/snp_ref.cgi?rs=5946226 http://www.ncbi.nlm.nih.gov/projects/SNP/snp_ref.cgi?rs=6318 http://www.ncbi.nlm.nih.gov/projects/SNP/snp_ref.cgi?rs=1414334 http://www.ncbi.nlm.nih.gov/projects/SNP/snp_ref.cgi?rs=3813928 http://www.ncbi.nlm.nih.gov/projects/SNP/snp_ref.cgi?rs=3813929
INSIG2	rs11889497 rs10490624 rs17047764 rs17587100 rs7566605	http://www.ncbi.nlm.nih.gov/projects/SNP/snp_ref.cgi?rs=11889497 http://www.ncbi.nlm.nih.gov/projects/SNP/snp_ref.cgi?rs=10490624 http://www.ncbi.nlm.nih.gov/projects/SNP/snp_ref.cgi?rs=17047764 http://www.ncbi.nlm.nih.gov/projects/SNP/snp_ref.cgi?rs=17587100 http://www.ncbi.nlm.nih.gov/projects/SNP/snp_ref.cgi?rs=rs7566605
LEP	rs7798338 rs791615 rs7799039 rs72550733	http://www.ncbi.nlm.nih.gov/projects/SNP/snp_ref.cgi?rs=7798338 http://www.ncbi.nlm.nih.gov/projects/SNP/snp_ref.cgi?rs=791615 http://www.ncbi.nlm.nih.gov/projects/SNP/snp_ref.cgi?rs=7799039 http://www.ncbi.nlm.nih.gov/projects/SNP/snp_ref.cgi?rs=72550733
LEPR	rs1137101	http://www.ncbi.nlm.nih.gov/projects/SNP/snp_ref.cgi?rs=1137101
MC4R	rs11872992 rs17066842 rs2229616 rs8087522	http://www.ncbi.nlm.nih.gov/projects/SNP/snp_ref.cgi?rs=11872992 http://www.ncbi.nlm.nih.gov/projects/SNP/snp_ref.cgi?rs=17066842 http://www.ncbi.nlm.nih.gov/projects/SNP/snp_ref.cgi?rs=2229616 http://www.ncbi.nlm.nih.gov/projects/SNP/snp_ref.cgi?rs=8087522
near MC4R cerca pseudogen LOC342784, cerca MC4R PPARG	rs489693 rs17782313 rs1801282	http://www.ncbi.nlm.nih.gov/projects/SNP/snp_ref.cgi?rs=489693 http://www.ncbi.nlm.nih.gov/projects/SNP/snp_ref.cgi?rs=17782313 http://www.ncbi.nlm.nih.gov/projects/SNP/snp_ref.cgi?rs=1801282

Tabla 15. Correlación entre los casos y el consumo de los once antipsicóticos del estudio

		Casos	Amisulprida	Aripiprazol	Asenapina	Haloperidol	Olanzapina	Paliperidona	Quetiapina	Risperidona	Sulpirida	Tiaprida	Ziprasidona
Casos	Correlación de Pearson	1	,138	,202*	,019	-,003	,256**	,039	-,210*	,008	,061	-,107	-,053
	Sig. (2-colas)		,107	,018	,828	,972	,003	,653	,014	,925	,482	,211	,538
Amisulprida	Correlación de Pearson	,138	1	,191*	-,013	-,025	-,041	-,027	-,045	-,080	-,010	-,015	-,007
	Sig. (2-colas)	,107		,025	,882	,769	,638	,758	,598	,351	,904	,863	,932
Aripiprazol	Correlación de Pearson	,202*	,191*	1	,066	,011	-,061	,137	-,191*	-,303**	-,055	-,078	-,039
	Sig. (2-colas)	,018	,025		,442	,898	,482	,110	,026	,000	,526	,366	,655
Asenapina	Correlación de Pearson	,019	-,013	,066	1	-,044	,188*	,306**	-,079	-,040	-,018	-,026	-,013
	Sig. (2-colas)	,828	,882	,442		,608	,028	,000	,357	,641	,833	,763	,882
Haloperidol	Correlación de Pearson	-,003	-,025	,011	-,044	1	-,070	-,092	,038	-,061	-,036	-,051	-,025
	Sig. (2-colas)	,972	,769	,898	,608		,416	,287	,656	,477	,677	,552	,769
Olanzapina	Correlación de Pearson	,256**	-,041	-,061	,188*	-,070	1	-,080	-,067	-,177*	-,058	-,082	-,041
	Sig. (2-colas)	,003	,638	,482	,028	,416		,356	,434	,038	,504	,341	,638
Paliperidona	Correlación de Pearson	,039	-,027	,137	,306**	-,092	-,080	1	-,102	-,187*	-,038	-,054	-,027
	Sig. (2-colas)	,653	,758	,110	,000	,287	,356		,237	,029	,662	,533	,758
Quetiapina	Correlación de Pearson	-,210*	-,045	-,191*	-,079	,038	-,067	-,102	1	-,319**	-,064	,013	-,045
	Sig. (2-colas)	,014	,598	,026	,357	,656	,434	,237		,000	,454	,880	,598
Risperidona	Correlación de Pearson	,008	-,080	-,303**	-,040	-,061	-,177*	-,187*	-,319**	1	,008	-,075	-,080
	Sig. (2-colas)	,925	,351	,000	,641	,477	,038	,029	,000		,926	,381	,351
Sulpirida	Correlación de Pearson	,061	-,010	-,055	-,018	-,036	-,058	-,038	-,064	,008	1	-,021	-,010
	Sig. (2-colas)	,482	,904	,526	,833	,677	,504	,662	,454	,926		,807	,904
Tiaprida	Correlación de Pearson	-,107	-,015	-,078	-,026	-,051	-,082	-,054	,013	-,075	-,021	1	-,015
	Sig. (2-colas)	,211	,863	,366	,763	,552	,341	,533	,880	,381	,807		,863
Ziprasidona	Correlación de Pearson	-,053	-,007	-,039	-,013	-,025	-,041	-,027	-,045	-,080	-,010	-,015	1
	Sig. (2-colas)	,538	,932	,655	,882	,769	,638	,758	,598	,351	,904	,863	

* La correlación es significativa para el nivel 0,05 (2-colas). **. La correlación es significativa para el nivel 0,01 (2-colas).

Tabla 16. Correlación entre el incremento de categoría de IMC y el incremento de la CCI

		Cambio de categoría de IMC durante el seguimiento	Incremento del CCI hasta la presencia de obesidad abdominal
Cambio de categoría de IMC durante el seguimiento	Correlación de Pearson	1	,315**
	Sig. (2-colas)		,000
	N	132	132
Incremento del CCI hasta la presencia de obesidad abdominal	N	129	134
	Correlación de Pearson	,315**	1
	Sig. (2-colas)	,000	
	N	132	137

*. La correlación es significativa para el nivel 0,05 (2-colas). **. La correlación es significativa para el nivel 0,01 (2-colas).

Anexo XI

Difusión

Artículos

- Jimeno N, **Velasco V**, Escudero A, Guerra D, Gómez R, Prieto R, Carvajal A; Estudio multidisciplinar de seguimiento del peso corporal en una cohorte de pacientes en tratamiento inicial con antipsicóticos; Anales de la Real Academia de Medicina y Cirugía de Valladolid 2013; 50: 113-132. A. ISSN 0210-6523.

Congresos Internacionales

- Jimeno N, **Velasco V**, Delgado V, Uribe F, Carvajal A. *Educative intervention to improve prescription of antipsychotics, patients follow-up and use of pharmacovigilance centers*. Póster. XVIth World Congress of Psychiatry. Madrid, 14-18 de septiembre de 2014.
- **Velasco V**, Jimeno N, Escudero A, Redondo P, Salado I, Sáinz M, Durán M, Martín Arias L, Prieto R, Guerra D, Gómez R, Martínez JM, Molina V, Carvajal A. *Weight gain associated with antipsychotics in a naturalistic setting. Ícaro Study*. Póster. 28th International Conference on Pharmacoepidemiology and Therapeutic Risk Management. Barcelona. 23-26 de agosto de 2012.

Congresos Nacionales

- Jimeno N, **Velasco V**, Sáinz M, Uribe F, Ruiz FC, Carvajal A. *Patterns of use of antipsychotic drugs and pharmacovigilance services in Castilla y León: survey to health professionals*. Comunicación oral. XXVIII Reunión de la Asociación Castellano y Leonesa de Psiquiatría. Segovia, 8-9 de noviembre de 2013.
- **Velasco V**, Prieto R, Guerra D, Martínez JM, Uribe F, Carvajal A. *Influencia de la enfermedad cardiovascular en el incremento de peso por antipsicóticos. Estudio Ícaro (resultados preliminares)*. Comunicación oral. XVII Reunión de la Asociación Castellano y Leonesa de Psiquiatría. Valladolid. 18-20 de octubre de 2012.

- **Velasco V**, Jimeno N, Escudero A, Salado I, Sáinz M, Martín Arias LH, Prieto R, Guerra D, Gómez R, Martínez JM, Molina V, Carvajal A. *Evolución del peso corporal en pacientes tratados con antipsicóticos*. Póster. XXVI Reunión de la Asociación Castellano y Leonesa de Psiquiatría. Zamora, 15-17 de diciembre de 2011.
- **Velasco V**, Jimeno N, Escudero A, Salado I, Sáinz M, Martín Arias LH, Prieto R, Guerra D, Gómez R, Martínez JM, Molina V, Carvajal A. *Seguimiento de pacientes tratados con antipsicóticos*. Póster. XI Jornadas Farmacovigilancia. Bilbao 29 y 30 de septiembre de 2011.
- Jimeno N, **Velasco V**, Molina V, González E, Gómez R, Carvajal A. *Investigación colaborativa en psiquiatría: Experiencia en el seguimiento de pacientes tratados por primera vez con antipsicóticos*. Comunicación oral. XXV Reunión de la Asociación Castellano y leonesa. Ponferrada, 26 y 27 de noviembre de 2010.
- **Velasco V**, Jimeno N, Molina V, García P, Miranda A, Salado I, Sáinz M, Martín Arias LH, Carvajal A. *Seguimiento de pacientes tratados con antipsicóticos. Estudio Ícaro*. Póster. X Jornadas de Farmacovigilancia. Valladolid, 30 de septiembre y 1 de octubre de 2010.

Premios

- Primer Premio del Colegio Oficial de Farmacéuticos de Valladolid. Jimeno N, **Velasco V**, Escudero A, Guerra D, Gómez R, Prieto R. *Estudio multidisciplinar de seguimiento del peso corporal en una cohorte de pacientes tratados con antipsicóticos*. Real Academia de Medicina y Cirugía de Valladolid, convocatoria 2011.
-

Otras publicaciones

- **Velasco V**. *Aumento de peso asociado al uso de antipsicóticos. Un estudio de cohortes*. Trabajo de fin del Curso Diplomado en Salud Pública 2012. Tutor: Alfonso Carvajal García-Pando.
- **Velasco V**. *Aumento de peso asociado al uso de antipsicóticos. Una aproximación caso no-caso*. Trabajo de fin de máster. Universidad de Valladolid 2011. Tutor: Alfonso Carvajal García-Pando.



Usuario: Contraseña: Recuérdame

[Registrarse](#) | [Recuperar contraseña](#)

 **Estudio ÍCARO**
Seguimiento de pacientes tratados con antipsicóticos

ÚLTIMO BOLETÍN: **Boletín nº23** **Boletín nº 21** Actualizado el **12/09/2014**

El *Estudio ÍCARO*, parte de la colaboración desde hace años entre el Centro de Estudios sobre la Seguridad de los Medicamentos (CESME), antiguo Instituto de Farmacoepidemiología (IFE) y el área de Psiquiatría de la Facultad de Medicina de la Universidad de Valladolid; que se ha plasmado en la constitución del grupo de investigación de excelencia GR129 de la Junta de Castilla y León.

Los antipsicóticos constituyen en la actualidad el tratamiento preferente de la esquizofrenia y otros trastornos, tanto psiquiátricos como neurológicos, en todos los rangos de edad. Los atípicos muestran un perfil de efectos adversos diferente a los típicos, con predominio de los metabólicos como aumento de peso, obesidad y diabetes, dando lugar con frecuencia a incumplimiento terapéutico, una mayor morbilidad, una mayor probabilidad de recaídas y a una peor calidad de vida. El estudio tiene un carácter interdisciplinar y multicéntrico.

Hasta el momento actual se ha desarrollado en tres fases, financiadas por diferentes ayudas de entidades públicas en convocatorias con carácter competitivo (ver apartado Financiación de la pestaña Estudio).

Toda la información de esta página es propiedad del equipo del Estudio ICARO Página web diseñada por encuadre.eu con [Wordpress](#)

Imagen 5. Página web del Estudio Ícaro

