





---

**Universidad de Valladolid**

**FACULTAD DE MEDICINA**

**DEPARTAMENTO DE PEDIATRÍA E INMUNOLOGÍA,  
OBSTETRICIA Y GINECOLOGÍA, NUTRICIÓN Y BROMATOLOGÍA,  
PSIQUIATRÍA E HISTORIA DE LA MEDICINA**

**TESIS DOCTORAL:**

**FACTORES DETERMINANTES DEL  
RIESGO METABÓLICO EN EL  
TRATAMIENTO CON ANTIPSICÓTICOS  
ATÍPICOS**

Presentada por CLARA M. FRANCH PATO para  
optar al grado de  
doctora por la Universidad de Valladolid

Dirigida por:  
Dr. Vicente Molina Rodríguez  
Dr. Juan I. Franch Valverde



## **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. Vicente Molina Rodríguez**, con D.N.I nº 50806151-W, Profesor Titular del departamento de Pediatría, Inmunología, Obstetricia-Ginecología, Nutrición y Bromatología y Psiquiatría e Historia de la Medicina de la Facultad de Medicina de Valladolid y **D. Juan I. Franch Valverde**, con D.N.I. nº 12190043-C, Ex-catedrático del departamento de Enfermería de la Facultad de Enfermería de Valladolid, como Directores de la Tesis Doctoral titulada “**Factores determinantes del riesgo metabólico en el tratamiento con antipsicóticos atípicos**”, presentada por **Dña. Clara M. Franch Pato**, alumno del programa “Avances en Psiquiatría Clínica”, impartido por el departamento de Pediatría, Inmunología, Obstetricia-Ginecología, Nutrición y Bromatología y Psiquiatría e Historia de la Medicina, autorizan la presentación de la misma, considerando que ha sido realizada bajo su dirección y tutela y reúne los requisitos para optar al grado de Doctor.

Valladolid, 14 de Octubre de 2014

Los Directores de la Tesis,

Fdo.: Dr. Vicente Molina Rodríguez.      Dr. Juan I. Franch Valverde

SR. PRESIDENTE DE LA COMISIÓN DE DOCTORADO

## AGRADECIMIENTOS

No puedo comenzar sin agradecer especialmente la labor, tanto personal como profesional, del equipo de Hospital de Día de Psiquiatría del Hospital Clínico de Valladolid. Sin vuestra colaboración este trabajo jamás hubiera sido posible. Muchas gracias también a M<sup>a</sup> Fe, por su enorme paciencia y su ayuda en los temas de estadística, materia en la que me hubiera encontrado absolutamente perdida sin ella; y al Profesor Rogelio González Sarmiento y todo su equipo de la Universidad de Salamanca, por su colaboración en el estudio genético.

Agradecer también su apoyo y comprensión a mis compañeros del CAULE por esos días en que llegaba algo más “peleona” de lo normal... ¡Gracias por vuestra paciencia! Al Profesor Vicente Molina, mi tutor, por su ayuda, paciencia y ánimos en todo momento; y a toda la gente que, sin ser tutores, me han ayudado con el trabajo y sobre todo, me han dado su apoyo incondicional, en especial Gema Medina y Rocío Gómez.

Por supuesto gracias a mis amigos... por saber cómo hacerme pensar en otras cosas cuando lo necesito, por respetar mis silencios cuando sabéis que son necesarios, por encontrar esa palabra, ese mensaje, ese abrazo en el momento adecuado... Porque cuando se juntan dos ríos, se hace fuerte la corriente.

Y como no, gracias a mi familia. A mi padre, por ser un ejemplo único a seguir, difícil de conseguir imitar, tanto a nivel humano como profesional, pero no por ello lo dejaré de intentar. A mi madre, otra tesis en casa no ha tenido que ser fácil... perdona los malos momentos, las palabras fuera de tono, las malas caras... solo puedo decirte GRACIAS. A los que estáis lejos... me encantaría que estuvierais aquí en estos momentos... A todos, os quiero.

Y por supuesto, a ti, que me estarás escuchando al pie de las margaritas...

A mi familia.

“Nuestro conocimiento es necesariamente finito,  
mientras que nuestra ignorancia es necesariamente infinita”

Karl Popper





# ÍNDICE

## INDICE

### 1 INTRODUCCIÓN.....pág. 14

#### Salud total y calidad de vida en el siglo XXI

### 2 SALUD FISICA Y ENFERMEDAD MENTAL GRAVE.....pág. 22

#### Situación actual del problema.

2.1 Problemas de salud física directamente relacionados con la esquizofrenia y otras enfermedades del espectro psicótico y afectivo.

2.1.1 Incremento del riesgo metabólico y cardiovascular.

- A. Riesgo Metabólico
- B. Obesidad
- C. Diabetes Mellitus
- D. Hipertensión Arterial
- E. Otros trastornos cardiovasculares
- F. Dislipemia

2.1.2 Otras enfermedades que afectan a la salud y la calidad de vida de los pacientes con enfermedades psicóticas y afectivas.

- A. Tabaquismo y patología respiratoria
- B. Neoplasias
- C. Infecciones
- D. Patología neurológica
- E. Alteraciones del sueño
- F. Osteoporosis
- G. Trastornos gastrointestinales
- H. Trastornos genitourinarios
- I. Alcohol y drogas de abuso

2.2 Problemas de salud física directamente relacionados con el tratamiento psicofarmacológico con antipsicóticos.

2.2.1 Efectos secundarios que aumentan el riesgo metabólico y cardiovascular.

- A. Síndrome metabólico
- B. Obesidad
- C. Diabetes Mellitus y dislipemia
- D. Riesgo Cardíaco

2.2.2 Otros efectos secundarios reseñables.

- A. Hiperprolactinemia
- B. Agranulocitosis
- C. Discinesia tardía y efectos extrapiramidales
- D. Trastornos gastrointestinales

2.3 Control del riesgo metabólico y cardiovascular en los pacientes con esquizofrenia y trastornos psicóticos.

- A. Enfermedades infecciosas
- B. Enfermedades neoplásicas
- C. Enfermedades cardiovasculares
- D. Enfermedades endocrinometabólicas
- E. Enfermedades neurológicas
- F. Enfermedades respiratorias
- G. Mujeres en edad fértil
- H. Manejo de adicciones
- I. Prevención mortalidad y suicidio
- J. Otras patologías

2.4 Seguimiento y tratamiento de las alteraciones metabólicas y cardiovasculares.

<b>3</b>	<b>FARMACOGENETICA Y ENFERMEDAD MENTAL GRAVE.....</b>	<b>pág. 70</b>
<b>4</b>	<b>JUSTIFICACIÓN DEL TRABAJO.....</b>	<b>pág. 78</b>
<b>5</b>	<b>HIPÓTESIS DE TRABAJO Y OBJETIVOS.....</b>	<b>pág. 80</b>
<b>6</b>	<b>MATERIAL Y MÉTODOS.....</b>	<b>pág. 82</b>
	6.1 Metodología de la recogida de datos	
	6.2 Programas psicoeducativos	
<b>7</b>	<b>DESCRIPCIÓN GENERAL DE LA MUESTRA.....</b>	<b>pág. 90</b>
	7.1 Características sociodemográficas y clínicas	
	7.2 Método estadístico empleado	
	7.3 Parámetros objeto de la investigación analizados a lo largo del seguimiento:	
	Visita Basal	
	A. Hábitos de salud	
	B. Datos de exploración física	
	C. Datos analíticos	
	D. Tratamiento antipsicótico	
	E. Otros tratamientos	
	F. Cuestionarios de Vida y Actitud ante la Medicación	
<b>8</b>	<b>RESULTADOS.....</b>	<b>pág. 104</b>

**Parámetros objeto de la investigación analizados a lo largo del seguimiento:**

**Visitas de Seguimiento III y V**

8.1 Visita de Seguimiento III (12 meses).

- A. Hábitos de salud
- B. Datos de exploración física
- C. Datos analíticos
- D. Tratamiento antipsicótico
- E. Otros tratamientos

8.2	Visita de Seguimiento V (24 meses).	
	A.	Hábitos de salud
	B.	Datos de exploración física
	C.	Datos analíticos
	D.	Tratamiento antipsicótico
	E.	Otros tratamientos
	F.	Cuestionarios de Vida y Actitud ante la Medicación
8.3	Resultados descriptivos del estudio genético	
8.4	Evolución de los parámetros físicos	
8.5	Evolución del síndrome metabólico	
8.6	Evolución de cada uno de los criterios diagnósticos del síndrome metabólico	
8.7	Parámetros predictores de la evolución del síndrome metabólico	
8.8	Variaciones de la prolactina	
8.9	Análisis estadístico de los datos genéticos	
<b>9</b>	<b>DISCUSIÓN.....</b>	<b>pág. 142</b>
<b>10</b>	<b>CONCLUSIONES.....</b>	<b>pág. 154</b>
<b>11</b>	<b>ANEXOS .....</b>	<b>pág. 156</b>
11.1	Protocolo de recogida de datos	
11.2	Cuestionario de Calidad de Vida (QOL)	
11.3	Inventario de actitudes hacia la medicación (DAI-10)	
11.4	Parámetros objeto de la investigación analizados a lo largo del seguimiento:	
	Visitas de Seguimiento I, II y IV	
11.4.1	Visita de Seguimiento I (3 meses).	
	G.	Hábitos de salud
	H.	Datos de exploración física
	I.	Datos analíticos
	J.	Tratamiento antipsicótico
	K.	Otros tratamientos

11.4.2 Visita de Seguimiento II (6 meses)

- A. Hábitos de salud
- B. Datos de exploración física
- C. Datos analíticos
- D. Tratamiento antipsicótico
- E. Otros tratamientos

11.4.3 Visita de Seguimiento IV (18 meses)

- A. Hábitos de salud
- B. Datos de exploración física
- C. Datos analíticos
- D. Tratamiento antipsicótico
- E. Otros tratamientos

11.5 Análisis de los tratamientos coadyuvantes

11.6 Análisis de la evolución de los criterios diagnósticos del síndrome metabólico  
en relación con el antipsicótico atípico empleado

**12 BIBLIOGRAFÍA.....pág. 207**

# **INTRODUCCIÓN**

## **1. INTRODUCCION**

### **Salud social y calidad de vida en el Siglo XXI**

Desde hace años se ha constatado que la esquizofrenia y otros trastornos psicóticos se asocian a elevadas tasas de morbimortalidad. Las causas de este incremento van desde las asociadas al uso de tratamientos específicos para esta enfermedad como a factores de salud relacionados con dicho proceso.

Las principales causas de muerte en personas con enfermedad mental grave son similares a las observadas en la población general. Así, en la población general, la enfermedad cardiovascular es la principal causa de mortalidad y dicha mortalidad se ha reducido en los últimos años debido a las mejoras tratamientos y a las iniciativas de salud pública. Sin embargo, la enfermedad cardiovascular aún es alta en personas con enfermedad mental grave y en ellas no se ha visto esta reducción<sup>1</sup>.

Los pacientes con esquizofrenia tienen una esperanza de vida un 20% menor que la población general, calculándose que mueren una media de 25 años antes<sup>2</sup>. Se calcula un riesgo relativo de 7,5 veces superior a la población general para la mortalidad por causas no naturales, como suicidio o muerte accidental (40% de las muertes prematuras en estos pacientes); y de 2,41 veces para la mortalidad por causas naturales, especialmente enfermedades cardiovasculares, infecciosas, respiratorias, y endocrinas<sup>3</sup> (60% de las muertes prematuras en estos pacientes) calculándose una mortalidad general 2-3 veces superior que en la población general<sup>4</sup>.

En estudios que abordan específicamente las causas de muerte en la esquizofrenia frente a la población general establecen las siguientes cifras: un riesgo 2,7 veces mayor en la diabetes, un riesgo 2,3 veces mayor para enfermedades cardiovasculares, un riesgo de 3,2 veces mayor para las enfermedades respiratorias y de un 3,4 para enfermedades infecciosas<sup>5</sup>.

En general, la mayor mortalidad cardiovascular asociada a la esquizofrenia, la depresión unipolar y el trastorno bipolar se atribuye a un riesgo relativo a presentar factores de riesgo modificables de enfermedad cardiovascular de 1 a 5 veces superior al del resto de la población<sup>6</sup>, tal y como se aprecia en la tabla 1.



**TABLA 1: Prevalencia y riesgo relativo (RR) estimados de los factores de riesgo cardiovascular modificables en esquizofrenia y trastorno bipolar respecto a la población general (De Hert y cols. – 2009)**

<b>Factores de Riesgo Modificables</b>	<b>Esquizofrenia</b>	<b>Trastorno Bipolar</b>
Obesidad	45%-55%; RR 1,5-2	21%-49%; RR 1-2
Tabaquismo	50%-80%; RR 2-3	54%-68%; RR 2-3
Diabetes	10%-15%; RR 2	8%-17%; RR 1,5-2
Hipertensión	19%-58%; RR 2-3	35%-61%; RR 2-3
Dislipemia	25%-69%; RR 5	23%-38%; RR 3
Síndrome Metabólico	37%-63%; RR 2-3	30%-49%; RR 1,5-2

Los motivos de este aumento son numerosos, incluyendo, entre otros<sup>7</sup>:

- Los síntomas de la propia enfermedad mental (síntomas negativos en la esquizofrenia, bajos niveles motivacionales,...)
- Otras enfermedades mentales concomitantes (depresión, ansiedad, abuso de sustancias,...)
- Enfermedades físicas concomitantes
- Hábitos de vida poco saludables (dietas poco equilibradas, sedentarismo, poca iniciativa para abandonar el hábito tabáquico)
- Bajo nivel socioeconómico
- Falta de monitorización o de tratamiento sobre los factores de riesgo cardiovasculares
- Efectos secundarios de los antipsicóticos y otros medicamentos

Desde la aparición de los antipsicóticos a finales de los años 50 del siglo XX el pronóstico de los pacientes con esquizofrenia y otras enfermedades del espectro psicótico ha mejorado notablemente, alcanzando en estos momentos cotas impensables hace apenas unos años. Además, si bien inicialmente estos fármacos eran empleados únicamente en la esquizofrenia, en la actualidad la mayor parte de ellos se emplean para tratar un amplio rango de síntomas y trastornos, incluyendo el trastorno bipolar, la depresión unipolar resistente al tratamiento, el trastorno de Gilles de la Tourette o la agresividad asociada al trastorno autista, entre otros.

Sin embargo, al igual que cualquier otro tipo de fármacos, los antipsicóticos presentan efectos secundarios que pueden repercutir de manera sustancial en la salud física de los pacientes, en su calidad de vida de los pacientes y en la adherencia al tratamiento.

En estos momentos disponemos de dos grandes grupos de antipsicóticos, en función de su mecanismo de acción: típicos o de primera generación y atípicos o de segunda generación.

Existe controversia sobre la elección de los fármacos a utilizar para el tratamiento de los trastornos psicóticos<sup>8</sup>, ya que si bien la eficacia de ambos grupos se considera similar el perfil de efectos secundarios es radicalmente distinto. Los antipsicóticos de primera generación reducen los síntomas psicóticos positivos en la mayoría de los pacientes después de varias semanas de tratamiento, pero la interrupción de estos fármacos causa la recaída de la psicosis en una proporción aproximada de 10% al mes. A pesar del este poderoso incentivo para que los pacientes no abandonen el tratamiento, la realidad es que muchos de los pacientes dudan de que los beneficios a largo plazo compensen los problemas que causan, lo que lleva a muchos pacientes a la interrupción o al mal cumplimiento del tratamiento, con el consecuente riesgo de recaída. Sin embargo, con demasiada frecuencia los pacientes prefieren este riesgo de recaer antes que los efectos secundarios. Entre dichos efectos secundarios, en muchas ocasiones inmediatos, caben destacar especialmente la inquietud motora y los síndromes extrapiramidales como la acatisia, la rigidez y el temblor, así como el embotamiento cognitivo, el retraimiento social, la anhedonia y la apatía. A pesar de todo, estos efectos secundarios resultaban evidentes clínicamente y con una resolución a corto plazo fácil de controlar con el uso de antiparkinsonizantes entre otras medidas, pero sin tenerse en cuenta posibles efectos adversos más silentes y a largo plazo (que, como se ha demostrado recientemente con la tioridazina y su exclusión del mercado por sus efectos sobre el ritmo cardíaco, tenía un importante riesgo para la salud del paciente) o de mayor gravedad como la aparición de un síndrome neuroléptico maligno, que se asocia con rigidez muscular extrema, fiebre alta, coma e, incluso, la muerte<sup>9</sup>.

Afortunadamente los antipsicóticos de segunda generación, que se introdujeron durante la década de los 90, tienen, en relación a los de primera generación, escasa propensión a causar estos efectos secundarios descritos, lo cual puede llevar a un mejor

cumplimiento de las prescripciones y mejores resultados a largo plazo. Sin embargo, debido a representar una gran proporción de los presupuestos de salud mental<sup>10</sup>, (calculándose el presupuesto para los antipsicóticos atípicos de unos 14.5 billones de dólares americanos para el 2014<sup>11</sup>) persiste el debate sobre su mayor efectividad en comparación con antipsicóticos más baratos de primera generación, como el haloperidol. Aun cuando los metaanálisis no hayan demostrado claramente que los antipsicóticos de segunda generación sean más eficaces que los de primera generación, excepción hecha de la clozapina, si parece existir cierto mejor rendimiento de los fármacos de segunda generación<sup>12,13,14</sup>, que puede ser debido a la elección incorrecta del antipsicótico de primera generación, a una dosificación inadecuada de éste o a la ausencia de tratamiento antiparkinsoniano profiláctico<sup>15,16</sup>.

A pesar de estas controversias, en la actualidad, el tratamiento psicofarmacológico principal de los pacientes con trastornos psicóticos es con antipsicóticos de segunda generación. Estos fármacos han permitido lograr un mejor control clínico, mejorando la calidad de vida de los afectados y permitiendo su posible reintegración en la sociedad con un papel activo, evitando su institucionalización. Pero la realidad es que también presentan desventajas, evidenciándose un perfil de efectos adversos que, aunque aparentemente a corto plazo no presentan los problemas de los primeros antipsicóticos, a largo plazo tienen influencia en el desarrollo de enfermedades cardiovasculares y alteraciones endocrino-metabólicas, constituyendo en los últimos años, estas causas, las principales de mortalidad de estos pacientes, en los que, por otro lado, se ha alargado la esperanza de vida<sup>17</sup>.

Sin embargo cabe puntualizar que dentro de los antipsicóticos atípicos existen diferencias importantes en cuanto al perfil de efectos secundarios y dichos efectos adversos solo se producen en determinados pacientes. En estos momentos aún no están bien identificados los grupos de riesgo para desarrollar cada uno de estos efectos adversos. Conocer e identificar los grupos de riesgo permitiría al clínico prevenir, en gran parte de los casos, la aparición de los efectos secundarios, minimizando los riesgos del paciente.

Por otro lado, en el paciente psicótico grave hay que tener en cuenta que existen otros factores que influyen en su salud física, además de su propia enfermedad mental y los efectos adversos de los medicamentos empleados. Entre estos factores cabe destacar

una reducción de su acceso a la asistencia a la salud física y una menor calidad de dicha asistencia, los cuales podrían explicarse por el retraso de los pacientes en la solicitud de la asistencia. Además, incluso, una vez solicitada la asistencia, muchas de las enfermedades físicas de los pacientes psiquiátricos graves quedan sin diagnosticar<sup>18</sup> debido a una percepción errónea por parte del médico de cabecera, justificando los síntomas como psicósomáticos (debido en parte al estigma subyacente en contra de las personas con enfermedad mental grave) o por una minimización o malinterpretación de los síntomas por parte de los propios psiquiatras<sup>19</sup> o de los pacientes (en los cuales está bien documentado que el umbral al dolor se encuentra incrementado, lo que puede ser una razón más para que algunos problemas somáticos no se diagnostiquen)<sup>20</sup>. Si realmente nos preocupa la calidad de vida de estos pacientes no podemos dejar de tener en cuenta que la salud física es una dimensión crucial en la calidad de vida y que el acceso a la asistencia al respecto, con igual calidad de la que dispone el resto de la población, es un derecho básico de estas personas<sup>21</sup>. Debemos, por lo tanto luchar por ello, entrenando tanto a los médicos de atención primaria y como a los psiquiatras en el reconocimiento y la detección de las enfermedades somáticas más comúnmente infradiagnosticadas en el paciente mental grave, e involucrando al propio paciente e incluso a sus familiares, en la medida que sea posible, en el control de su propia enfermedad.

Por tanto, atendiendo a la salud del paciente con esquizofrenia y otras psicosis, hay que separar los factores asociados a la propia enfermedad y los factores relacionados con el riesgo iatrogénico provocado por el uso continuado de determinados psicofármacos.

Otro factor importante y que debe tenerse muy en cuenta es el estilo de vida de nuestros pacientes, el cual suele estar caracterizado por hábitos que incrementan el riesgo de sufrir problemas metabólicos, cardiovasculares y otros problemas somáticos; o bien agravar su evolución, como el sedentarismo, el tabaquismo y la adicción a otras sustancias, hábitos dietéticos inadecuados, bajo nivel socio-económico, baja adherencia a la medicación,...

Cada vez se le da mayor importancia al estudio de los factores con capacidad para predecir una evolución favorecedora del desarrollo de problemas metabólicos, cardiovasculares y otros problemas somáticos que afecten gravemente a la salud física

de los enfermos mentales graves en tratamiento con antipsicóticos atípicos. En esta línea, muchos autores<sup>23</sup>, en los últimos años, han centrado sus estudios en la búsqueda de factores predictivos de una evolución desfavorable del síndrome metabólico como paso previo a un posible control y prevención de efectos negativos del tratamiento en estos pacientes. Ahora bien, tal y como comenta Gentile<sup>24</sup> en su revisión bibliográfica de 2009 al estudiar los factores relevantes en la ganancia de peso durante el tratamiento a largo plazo con antipsicóticos atípicos, la mayor parte de estos estudios suelen estar basados en primeros episodios de la enfermedad y son de corta duración<sup>25</sup>, a pesar de que los antipsicóticos son fármacos empleados de forma crónica, en tratamientos de larga evolución. Uno de los estudios existentes a largo plazo (Makin y cols. 2012)<sup>26</sup> concluye que si bien los pacientes estabilizados en tratamiento antipsicótico a largo plazo presentan alteraciones metabólicas menos pronunciadas que en las primeras etapas del tratamiento, estos pacientes tienen una carga más alta de riesgo cardiovascular. Por ello, la vigilancia de los parámetros cardiometabólicos debe comenzar de forma inmediata nada más comenzar un tratamiento antipsicótico, con el fin de evitar el aumento de riesgo cardiovascular, que por otro lado, suele ser insuficientemente tratado en esta población.

Se insiste en que el control y prevención de los efectos secundarios asociados al tratamiento antipsicótico es tan importante, si no más, que la predicción de los resultados del tratamiento<sup>27</sup>, ya que los efectos secundarios debidos al tratamiento no solo condicionan y contribuyen a un rechazo de la medicación, incumplimiento e incluso abandono, si no que ponen en riesgo la salud física de los pacientes.

Desgraciadamente hasta el día de hoy los resultados sobre factores predictores son poco concluyentes, cuando no contradictorios entre los diversos estudios, como se verá en lo largo de la exposición de la situación actual del problema.

Mientras se sigue investigando en la búsqueda de estos factores predictivos, se resalta la importancia de la prevención y control de las alteraciones, tanto metabólicas como cardiovasculares, ya sean debidas a la propia enfermedad o a los fármacos empleados. En ese sentido se insiste en el empleo de estrategias con el fin de mejorar el estado de salud física de los pacientes con trastornos mentales mediante medidas de promoción de la salud y preventivas, fomentándose la monitorización de una serie de parámetros tanto analíticos como somáticos con el fin de detectar posibles alteraciones

lo más precozmente posible y poder realizar las medidas oportunas recomendadas por los distintos comités y organismos, tal y como se relataran de forma conveniente a lo largo del estudio de la situación actual de la problemática de la salud física en la enfermedad mental grave, con el objetivo de mejorar la calidad de vida y las expectativas de esperanza de vida de estos pacientes.

En este sentido de intentar evitar efectos secundarios indeseables se está investigando la relación entre diferentes polimorfismos genéticos con los efectos secundarios de los antipsicóticos atípicos. Esto ha dado lugar a la aparición de test predictivos, como la medición del riesgo de desarrollar agranulocitosis durante el tratamiento con clozapina, o la combinación de una serie de polimorfismos genéticos que puede predecir en ciertos grupos de pacientes su respuesta al tratamiento con clozapina<sup>28</sup>.

En esta búsqueda de test predictivos algunos de los principales efectos secundarios de los antipsicóticos, como son la discinesia tardía y el síndrome metabólico, están siendo objeto de estudio desde el punto de vista desde la farmacogenética, si bien aún con resultados bastante poco esclarecedores, tal y como veremos más adelante.

**SALUD FISICA Y  
ENFERMEDAD MENTAL GRAVE**

## **2. SALUD FISICA Y ENFERMEDAD MENTAL GRAVE**

### **Situación actual del problema**

#### **2.1 Problemas de salud física directamente relacionados con la esquizofrenia y otras enfermedades del espectro psicótico y afectivo**

Se ha evidenciado en los últimos años un incremento de la mortalidad específica (proporción de personas que mueren por una causa concreta en un período en una población) por edad en pacientes psiquiátricos comparados con la población general, sobre todo en la franja de edad entre 25 y 44 años, donde se triplica la tasa de mortalidad. La esquizofrenia, el trastorno uni y bipolar, el abuso de alcohol y otras sustancias y la demencia son los trastornos neuropsiquiátricos que más contribuyen a incrementar el riesgo de comorbilidad física<sup>29</sup>. El suicidio y las causas no naturales de muerte explican un tercio de este incremento de la mortalidad observado en estos pacientes y los dos tercios restantes se deben a causas naturales, básicamente de origen cardiovascular e infeccioso<sup>3</sup>.

Los principales problemas de salud que pueden presentar los pacientes con esquizofrenia y otras enfermedades del espectro psicótico son:

##### *2.1.1 Incremento del riesgo metabólico y cardiovascular*

Los pacientes con enfermedad mental grave presentan un riesgo de complicaciones cardiovasculares y de muerte muy superior al de la población general. Este incremento del riesgo viene condicionado por la frecuente coexistencia en estos pacientes de determinados factores de riesgo cardiovascular, como puede ser una elevada obesidad, resistencia a la insulina, diabetes, dislipemia e hipertensión arterial.

Además, a estos factores hay que asociarse un mayor incremento de otros factores, denominados modificables, y que vienen determinados por el estilo de vida del paciente. Entre estos hábitos de vida se encuentran el importante consumo de tabaco, la tendencia al sedentarismo, dieta pobre en fibra y rica en carbohidratos y grasas. Todo esto genera una mayor tendencia a desarrollar obesidad, diabetes mellitus e hiperlipemia, lo que acarrearía un mayor riesgo de hipertensión arterial, infarto agudo



de miocardio, insuficiencia cardiaca congestiva, accidentes cerebro-vasculares y fallo renal.

Así, los factores de riesgo para eventos cardiovasculares podrían esquematizarse en los siguientes<sup>30</sup>:

- Historia personal de:
  - desmayos o mareos con el ejercicio
  - convulsiones
  - fiebre reumática
  - pérdida de audición
  - dolor de pecho o dificultad respiratoria o fatiga inusual con ejercicio
  - palpitaciones, taquicardia o latidos cardíacos irregulares
  - tensión arterial alta
  - soplo cardíaco u otros problemas cardíacos
  - infecciones virales recurrentes con dolor de pecho o palpitaciones
  - tratamiento habitual con fármacos que prolonguen el QTc
  - trastorno de la alimentación con bajo IMC
  - Diabetes mellitus tipo 1 o tipo 2
  - trastorno por abuso de sustancias, incluyendo cocaína o estimulantes
  - hipomagnesemia o hipocaliemia
- Historia familiar de:
  - muerte súbita, ataques de corazón o eventos cardiacos que requirieran maniobras de resucitación en hombres < de 50 años o en mujeres < de 55 años.
  - arritmias cardiacas
  - cardiomiopatía
  - eventos electrocardiográficos anormales
  - síndrome de Marfan
  - prolongación del intervalo QTC

Se ha demostrado que la mayoría de los sujetos con enfermedad cardiovascular presentan varios de estos factores de forma moderada, y solo de forma infrecuente modificaciones graves de un único factor. Es por ello por lo que en estos momentos es preciso considerar todos estos factores de forma global, con el fin de conseguir una intervención adecuada. Sin embargo, y para una mejor explicación, vamos a exponerlos a continuación de una forma individualizada:

#### A. Síndrome metabólico

Durante los últimos años se ha observado que determinados individuos tienen una asociación mayor de factores de riesgo de la que cabría esperar por azar, denominándose a esta asociación síndrome metabólico o síndrome de resistencia insulínica.

Existen diferentes criterios diagnósticos para la definición de dicho síndrome, sin existir un consenso claro acerca de cuál emplear en los pacientes con enfermedad renal grave<sup>31</sup>. Todas estas definiciones tienen muchos componentes en común (obesidad, resistencia a la insulina, dislipemia e hipertensión). Sin embargo, otros no son iguales, como la microalbuminuria, que tan solo es recogida por los Criterios de la Organización Mundial de la Salud (WHO), así como diferencias en los distintos puntos de corte.

Así, a lo largo de estos años, según diferentes asociaciones y autoridades, los criterios que definen el síndrome metabólico son los siguientes (tabla 2):

**TABLA 2: Criterios del síndrome metabólico según diferentes organismos (adaptado de Grundy y cols. – 2005)<sup>32</sup>**

MEDIDA	WHO (1995) <sup>33</sup>	EGIR (1999) <sup>34</sup>	ATP III (2001) <sup>35</sup>	AACE (2003) <sup>36</sup>	IDF (2005) <sup>37</sup>	AHA/NHLBI (2005) <sup>35</sup>
Resistencia Insulínica	Intolerancia a la glucosa, DM tipo II, glucosa en ayunas alterada con resistencia a la insulina y al menos dos de los siguientes criterios	Insulina plasmática >75% más dos de los siguientes:	<b>Ninguno, pero al menos 3 de los 5 siguientes</b>	Intolerancia a la glucosa o glucosa en ayunas alterada más uno de:	Ninguno	Ninguno, pero al menos 3 de los 5 siguientes:
Peso	Proporción cintura/cadera >0,90 en varones o >0,85 en mujeres y/o IMC>30	Perímetro abdominal ≥94cm en varones o ≥80cm en mujeres	<b>Perímetro abdominal ≥102cm en varones o ≥88cm en mujeres</b>	IMC ≥25	Aumento de perímetro abdominal (según población) más 2 de los siguientes:	Perímetro abdominal ≥102cm en varones o ≥88cm en mujeres
Lípidos	Triglicéridos ≥150 mg/dl  HDL <35 mg/dl en varones y <39 mg/dl en mujeres	Triglicéridos ≥150 mg/dl  HDL <39mg/dl varones y en mujeres	<b>Triglicéridos ≥150 mg/dl  HDL &lt;40 mg/dl en varones y &lt;50 mg/dl en mujeres</b>	Triglicéridos ≥150 mg/dl  HDL <40 mg/dl en varones y <50 mg/dl en mujeres	Triglicéridos ≥150 mg/dl  HDL <40 mg/dl en varones y <50 mg/dl en mujeres	Triglicéridos ≥150 mg/dl o tratamiento  HDL <40 mg/dl en varones y <50 mg/dl en mujeres o tratamiento
Tensión Arterial	≥140/90 mmHg	≥140/90 mmHg o hipertensión radiológica	<b>≥130/85 mmHg</b>	≥130/85 mmHg	≥130/85 mmHg o hipertensión radiológica	≥130/85 mmHg o tratamiento
Glucosa	Intolerancia a la glucosa, DM tipo II, glucosa en ayunas alterada	Intolerancia a la glucosa, glucosa en ayunas alterada	<b>Glucosa ≥110 mg/dl</b>	Intolerancia a la glucosa, glucosa en ayunas alterada	Glucosa ≥100 mg/dl	Glucosa ≥100 mg/dl o tratamiento
Otros	Microalbuminuria			Otros tipos de resistencia insulínica		

Teniendo en cuenta que los más frecuentemente empleados son los criterios de la ATP, para nuestro estudio tendremos en cuenta que se cumpla, al menos, 3 de los siguientes<sup>35</sup>:

- Circunferencia abdominal mayor de 102 cm. en hombres y de 88 cm. en mujeres
- Triglicéridos en cifra superior a 150mg/dl o tratamiento específico
- Tensión arterial mayor de 130 / 85 mmHg o tratamiento hipotensor
- Glucemia en ayunas mayor de 110mg/dl o tratamiento hipoglucemiante
- Colesterol HDL menor de 40mg/dl en varones y de 50 mg/dl en mujeres o tratamiento específico.

La presencia de este síndrome metabólico se asocia a mayor riesgo de enfermedad cardiovascular (cardiopatías, infarto de miocardio e ictus) y diabetes, relacionándose a un aumento de la mortalidad por causas cardiovasculares y por todas las causas<sup>38</sup>.

La comorbilidad entre las alteraciones metabólicas y la enfermedad mental grave es conocida desde hace tiempo, calculándose que su riesgo de alteración metabólica es 4 veces mayor que en la población general y considerándose unas cifras de prevalencia en torno al 37 % para el caso de la esquizofrenia y del 30% para el trastorno bipolar frente al 23 % de la población general<sup>39</sup>. Resultados de múltiples estudios demuestran que pacientes que no han recibido tratamiento antipsicótico previo presentan ya mayor adiposidad visceral, alteraciones en la tolerancia a la glucosa y mayor resistencia a la insulina que los controles sin enfermedad mental, mientras que otros estudios hablan de que pacientes en tratamiento con antipsicóticos presentan un 40% (IC 22%-66%) más de prevalencia de Síndrome Metabólico que la población general<sup>39</sup>.

En la tabla 3 se señalan las causas del riesgo metabólico y cardiovascular (RMC) en pacientes con esquizofrenia, así como los criterios diagnósticos del síndrome metabólico, ya señalados con anterioridad, debiendo cumplirse 3 o más de los mismos.

**TABLA 3: Causas del riesgo metabólico y cardiovascular (RMC) en pacientes con esquizofrenia y criterios diagnósticos del síndrome metabólico**

Hábitos de Vida menos saludables	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Consumo de tabaco</li> <li>- Dietas ricas en grasas saturadas y azúcares</li> <li>- Elevada ingesta energética</li> <li>- Mayor ingesta de alcohol</li> <li>- Menor actividad física</li> </ul>
Mayor frecuencia de obesidad abdominal	<ul style="list-style-type: none"> <li>- <b>Circunferencia abdominal <math>\geq</math> de 102 cm en varones</b></li> <li>- <b>Circunferencia abdominal <math>\geq</math> de 88 cm en mujeres</b></li> </ul>
Mayor frecuencia de Hipercolesterolemia	<ul style="list-style-type: none"> <li>- <b>Colesterol HDL <math>&lt;</math> 40 mg/dl en varones</b></li> <li>- <b>Colesterol HDL <math>&lt;</math> 50 mg/dl en mujeres</b></li> </ul>
Mayor frecuencia de Hipertrigliceridemia	<ul style="list-style-type: none"> <li>- <b>Triglicéridos <math>\geq</math> 150 mg/dl</b></li> </ul>
Mayor predisposición a desarrollar DM	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Por susceptibilidad genética y</li> <li>- Mayor frecuencia de obesidad abdominal</li> <li>- <b>Glucemia en ayunas <math>\geq</math>110 mg/dl*</b></li> </ul>
Mayor frecuencia de Hipertensión	<ul style="list-style-type: none"> <li>- <b>Presión Arterial <math>\geq</math> 130/85 mmHg</b></li> </ul>

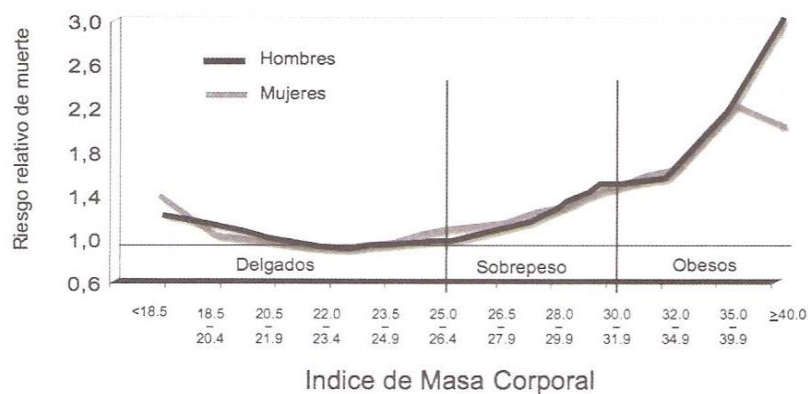
(\*Se emplea el criterio de la NECP-ATP III que sustituyo al de 100mg/ml)

(En negrilla: criterios diagnósticos del Síndrome Metabólico, debiendo cumplirse 3 o más)

## B. Obesidad

Diferentes estudios epidemiológicos han demostrado una asociación consistente entre obesidad y mortalidad cardiovascular, tal y como se refleja en la figura 1. Parte de ella deriva de la frecuente comorbilidad entre obesidad y otros factores de riesgo cardiovascular, como el síndrome metabólico, la diabetes, la hipertensión arterial y la dislipemia.

FIGURA 1: **Relación entre el índice de masa corporal y la mortalidad cardiovascular (Martín-Jadraque y cols. – 2008)**<sup>40</sup>



La obesidad suele estimarse a partir de la talla y el peso mediante el cálculo del índice de masa corporal (IMC). De acuerdo con esta fórmula los individuos pueden clasificarse en bajo peso (IMC<18.5), normopeso (IMC 18.5-24.9), sobrepeso (IMC 25-29.9) y obesidad (IMC≥30), la cual se subdivide a su vez en tres categorías: obesidad grado I (IMC 30-34.9), obesidad grado II (IMC 35-39.9) y obesidad grado III o mórbida (IMC≥40).

Además se ha podido comprobar que aquellos sujetos que acumulan más grasa en territorio abdominal son los que presentan mayores factores de riesgo cardiovascular, considerándose valores de circunferencia abdominal >102cm en hombres y >88cm en mujeres como diagnósticos de obesidad abdominal.

La prevalencia de sobrepeso, obesidad y obesidad mórbida es muy elevada entre los pacientes con esquizofrenia y trastorno bipolar (en parte debida a los factores de riesgo modificables referidos con anterioridad), suponiendo entre 2 y 3 veces más que la población general, siendo más frecuente la obesidad de predominio abdominal (alrededor del 68% de los pacientes esquizofrénicos tienen un aumento de la circunferencia abdominal)<sup>41</sup>.

Considerando como criterio de obesidad el  $IMC \geq 30$ , en el estudio de Rodríguez-Artalejo y cols. hasta un 63% de los pacientes esquizofrénicos presentan un IMC indicativo de obesidad<sup>41</sup>; mientras que en estudios más recientes, como en el de Ko y cols., tan solo el 42% de los pacientes son valorados como obesos a pesar de que el IMC considerado disminuye a 27<sup>42</sup>, con cifras aún menores en otros estudios, disminuyendo hasta un 36% en el paciente esquizofrénico y del 30% en el bipolar frente al 13% de la población general.

La presencia de obesidad condiciona por sí misma el riesgo de presentar múltiples enfermedades que van desde la diabetes mellitus, enfermedad coronaria, hipertensión arterial, artrosis y cáncer de colon, pecho y útero<sup>43</sup>. En la tabla 4 se reseña la proporción de prevalencia en sujetos obesos de las diferentes enfermedades según Wolf y Colditz.

**TABLA 4: Proporción de prevalencia en sujetos obesos de diferentes enfermedades (Wolf y cols. – 1998)<sup>44</sup>**

<i>Enfermedad</i>	<i>Prevalencia (%)</i>
Diabetes mellitus II	61
Cáncer de útero	34
Osteoartritis	24
Hipertensión	17
Enfermedad coronaria	17
Cáncer de mama	11
Cáncer de colon	11

La obesidad además empeora por si misma el pronóstico de la enfermedad bipolar, tendiendo los pacientes obesos a presentar más episodios depresivos previos, más

episodios maníacos, más gravedad de los síntomas depresivos al inicio, más tiempo para conseguir la remisión estable y recurrencias más frecuentes<sup>45</sup>.

Por otra parte la obesidad también se asocia con la pérdida de calidad de vida, especialmente por el papel estigmatizante que, en la sociedad de hoy en día, tiene la falta de adecuación del aspecto físico al patrón ideal socialmente establecido y la discriminación que origina. De esta manera, se encuentra, en estos pacientes, un doble factor de estigma: la propia enfermedad y la obesidad. Diferentes estudios han constatado la influencia de la obesidad en la calidad de vida de los pacientes con enfermedad mental grave resaltando la repercusión sobre determinadas áreas de la calidad de vida como la sensación de vitalidad y percepción de salud general<sup>46</sup>, que se ve alterada.

La obesidad también se ha relacionado con un nivel socioeconómico más bajo, hábitos de vida menos saludables (dieta pobre en verduras y rica en grasas, escaso ejercicio físico) y también se ha relacionado con el uso de fármacos antipsicóticos, como se detallará más adelante. Pero, de cualquier forma, estudios de pacientes esquizofrénicos recién diagnosticados y aún sin tratamiento, presentaban 3 veces más grasa abdominal que personas sin la enfermedad. También se han detectado valores de cortisol más elevados<sup>41</sup>.

### C. Diabetes Mellitus

En la actualidad se calcula que entre el 3 y el 4% de la población mundial tiene diabetes mellitus. Los pacientes con diabetes tienen un elevado riesgo de complicaciones microvasculares (neuropatía diabética) y macrovasculares (enfermedad coronaria, cerebrovascular o arteriopatía periférica) y una reducción de la esperanza de vida de unos 10 años<sup>47</sup>.

Existe una serie de factores de riesgo bien conocidos para el desarrollo de diabetes mellitus tipo 2, entre los que se encuentra la inactividad física (RR: 1.12-2.18) y el sobrepeso y la obesidad (RR: 4.1-17.5), particularmente la obesidad abdominal<sup>48</sup>. Otros factores de riesgo incluyen malos hábitos alimenticios así como el tabaquismo<sup>49</sup>.

El diagnóstico de diabetes requiere al menos uno de los siguientes criterios: concentración de glucosa en ayunas >126mg/dl en al menos dos ocasiones, glucemia a las 2 horas de una sobrecarga oral de glucosa >200mg/dl, o síntomas de diabetes (polidipsia, poliuria, pérdida inexplicable de peso) junto con una glucemia casual >200mg/dl<sup>50</sup>. Para diagnosticar intolerancia a la glucosa o prediabetes se precisa una glucemia basal de entre 100 y126mg/dl.

La identificación de los pacientes con alto riesgo de desarrollo de diabetes tiene gran importancia, ya que se ha demostrado que intervenciones tempranas en este grupo de personas disminuye el riesgo de aparición de la enfermedad<sup>51</sup>, debiendo remarcar la importancia de este tipo de intervenciones. Así, en individuos de alto riesgo una combinación de una moderada pérdida de peso, un aumento del ejercicio físico y una alimentación adecuada podría dar lugar a una disminución del 60% de la incidencia de diabetes mellitus<sup>52</sup>.

Los pacientes con esquizofrenia y trastorno bipolar parecen presentar con mayor frecuencia alteraciones en el metabolismo de la glucosa, con glucemias en ayunas alteradas, intolerancia a la glucosa e incluso diabetes mellitus tipo II. Se estima que la prevalencia de diabetes en estos pacientes oscila entre el 15 y 18 % en la esquizofrenia y el 11 y 26% en el trastorno bipolar, es decir, 3 veces más frecuente que en la población general<sup>53</sup>. A pesar de la asociación de la diabetes con los factores de obesidad y de hábitos de vida no saludables, así como con el empleo de psicofármacos, se ha detectado que en muchos pacientes estaba ya presente incluso antes del diagnóstico y que hay un 30 % de ellos que tenían antecedentes familiares de diabetes, proponiéndose así la posibilidad de un origen genético común<sup>54</sup>.

Este hecho de mayor prevalencia de diabetes en estos pacientes ha sido constatado por varios estudios. Ryan y cols., en una revisión del problema, detectaron que en pacientes con un primer brote psicótico antes de iniciar el tratamiento ya se evidenciaba resistencia a la insulina e intolerancia a la glucosa en contraste con los controles sanos<sup>55</sup>.



## D. Hipertensión Arterial

La hipertensión arterial (HTA) es uno de los factores de riesgo independientes con una mayor prevalencia, tanto en la población general como en los pacientes con enfermedad mental grave. En un estudio en que se evaluó la presencia de hipertensión en pacientes con trastorno bipolar, esquizofrenia, trastornos de ansiedad y controles sanos se encontró un riesgo relativo de hipertensión en los pacientes bipolares de 1.27<sup>56</sup>.

La HTA se ha relacionado con el desarrollo de enfermedad coronaria, insuficiencia cardiaca, ictus e insuficiencia renal crónica.

Para el diagnóstico de HTA se precisan al menos dos medidas separadas una semana entre sí. Según las guías europeas de la Organización Mundial de la Salud se clasifica la HTA de la siguiente manera (tabla 5)<sup>57</sup>:

**TABLA 5: Clasificación de los niveles de tensión arterial (OMS – 2003)**

<b>Categoría</b>	<b>Sistólica (mmHg)</b>	<b>Diastólica (mmHg)</b>
Óptima	<120	<80
Normal	120-129	80-84
Límite superior normal	130-139	85-89
HTA grado 1 (leve)	140-159	90-99
HTA grado 2 (moderada)	160-179	100-109
HTA grado 3 (severa)	>180	>110
HT sistólica aislada	>140	<90

Así, generalmente se define HTA como un valor > 140/90mmHg, si bien existen determinadas circunstancias donde se recomienda mantener tensiones arteriales inferiores, como por ejemplo en sujetos que ya tienen enfermedad vascular, cuando existen órganos diana dañados o cuando existen otros factores de riesgo vascular. En estos casos es conveniente estratificar el riesgo (tabla 6), con el fin de buscar unos valores de TA lo más adecuados posible.

**TABLA 6: Estratificación del riesgo en pacientes con HTA en relación con las cifras de presión arterial, la presencia de otros factores de riesgo y la lesión de órganos diana. (European Society of Hypertension-European Society of Cardiology Guidelines Committee – 2003) <sup>58</sup>**

<b>PAS mmHg</b>	<b>120-129</b>	<b>130-139</b>	<b>140-159</b>	<b>160-179</b>	<b>&gt;180</b>
<b>PAD mmHg</b>	<b>80-84</b>	<b>85-89</b>	<b>90-99</b>	<b>100-109</b>	<b>&gt;110</b>
<b>Sin FR</b>	Riesgo de referencia	Riesgo de referencia	Riesgo añadido bajo	Riesgo añadido moderado	Riesgo añadido elevado
<b>1-2 FR</b>	Riesgo añadido bajo	Riesgo añadido bajo	Riesgo añadido moderado	Riesgo añadido moderado	Riesgo añadido elevado
<b>3 o más FR o LOD o Diabetes</b>	Riesgo añadido moderado	Riesgo añadido elevado	Riesgo añadido elevado	Riesgo añadido elevado	Riesgo añadido muy elevado
<b>ECA</b>	Riesgo añadido elevado	Riesgo añadido muy elevado	Riesgo añadido muy elevado	Riesgo añadido muy elevado	Riesgo añadido muy elevado

Se consideran factores de riesgo (FR) a edad >55 en varones y >65 en mujeres, el tabaquismo, el colesterol total >250mg/dl y los antecedentes familiares de enfermedad vascular prematura.

LOD: lesión de órgano diana, que incluye proteinuria, elevación moderada de creatinina, hipertrofia de ventrículo izquierdo, estrechamiento arterial focal o difuso de arterias de retina o enfermedad vascular subclínica

ECA: enfermedad clínica asociada que incluye enfermedad vascular, daño renal o retinopatía

#### E. Otros trastornos cardiovasculares

En cuanto a otros trastornos, no existe evidencia consistente de que la enfermedad mental grave se asocie a un mayor riesgo de alteraciones cardiovasculares distintas a la hipertensión arterial, si bien en un estudio retrospectivo de Carney y cols. se señala la presencia de un riesgo significativamente aumentado de insuficiencia cardiaca congestiva, trastorno vascular periférico, cardiopatía isquémica y otros trastornos como arritmias cardíacas o trastornos vasculares<sup>59</sup>.

#### F. Dislipemia

Se entiende como dislipemia a las alteraciones del metabolismo lipoproteico que se asocian a un mayor riesgo cardiovascular. Comprende elevaciones del colesterol total (generalmente a expensas del colesterol LDL), elevación de los triglicéridos y descenso del colesterol HDL, pudiendo clasificarse la dislipemia en hipercolesterolemia (colesterol total >200mg/dl o colesterol LDL >130mg/dl), hipertrigliceridemia (triglicéridos >200mg/dl), dislipemia mixta (tanto colesterol como triglicéridos

elevados) e hipoalfaproteinemia (colesterol HDL <35mg/dl en varones y 40mg/dl en mujeres)<sup>60</sup>. Es conveniente disponer de al menos dos analíticas en ayunas de 12 horas separadas entre sí por al menos una semana para establecer el diagnóstico de forma definitiva.

En los pacientes con esquizofrenia se detectan con mayor frecuencia que en la población general alteraciones lipídicas, pudiendo estar estas alteraciones en relación con la obesidad, además de con los psicofármacos y los hábitos de alimentación.

### *2.1.2. Otras enfermedades que afectan la salud y la calidad de vida de los pacientes con enfermedades psicóticas y afectivas:*

#### *A. Tabaquismo y patología respiratoria:*

Se ha constatado en diversos estudios una tasa superior de síntomas respiratorios y peor función pulmonar en los pacientes con esquizofrenia que en la población general y en otras enfermedades mentales graves<sup>61</sup>. Así mismo se observa que las patologías respiratorias más frecuentes en este grupo de pacientes son EPOC<sup>62</sup> y apnea del sueño (explicable por los efectos de la obesidad y el tratamiento crónico con neurolépticos)<sup>63</sup>.

Prácticamente todos los estudios relacionan la presencia de patología respiratoria con el hábito tabáquico. Los pacientes con esquizofrenia presentan una prevalencia de tabaquismo entre un 70 y 85% mientras que los pacientes con trastornos afectivos presentan una prevalencia del 43-51%, comparado con el 20-25% de la población general<sup>64</sup>. Además entre el 20 y 40 % de los esquizofrénicos consumen más de 30 cigarrillos al día<sup>65</sup>. Hay que tener en cuenta que en el grupo de pacientes fumadores con enfermedad mental grave se constata un incremento de los síntomas psiquiátricos, de las hospitalizaciones y de la dosis de tratamiento<sup>29</sup>, lo cual parece ser proporcional a la intensidad del hábito tabáquico puesto que en los grandes fumadores se ven incrementados los síntomas positivos y negativos comparados con los poco fumadores y los no fumadores<sup>66</sup>. Esto mismo ocurre con el riesgo cardiovascular<sup>67</sup>.

Otra de las enfermedades frecuentes de los pacientes con enfermedad mental grave es la tuberculosis. Los estudios demuestran una mayor incidencia en los pacientes

esquizofrénicos en comparación con la población general<sup>68</sup>. Sin tratamiento, cerca del 65% de los pacientes con tuberculosis activa terminan muriendo por esta causa. Sin embargo, los tratamientos actuales presentan una gran eficacia, procediéndose a la curación con un tratamiento adecuado<sup>69</sup>.

Así mismo el asma es otra de las enfermedades respiratorias con mayor incidencia en este grupo poblacional. Diferentes estudios han demostrado una mayor prevalencia de asma en esta población en relación a la población general, con una prevalencia de entre el 3-17% en pacientes con trastorno bipolar frente a un 2-8% en la población de referencia<sup>70</sup>.

#### B. Neoplasias:

Hace algo más de 100 años, el informe anual de 1909 del grupo de expertos para enfermedades mentales de Inglaterra y Gales hacía referencia a la posibilidad de que la mortalidad por cáncer pudiera estar disminuida en los pacientes con psicosis. Desde entonces, múltiples publicaciones han reflejado el interés suscitado por esta posible asociación entre esquizofrenia y menor riesgo de cáncer.

En 1992 se publicó el primer gran estudio de incidencia de cáncer en pacientes esquizofrénicos, con resultados dispares, concluyéndose que no podía establecerse que la esquizofrenia por sí sola condicionase un menor riesgo de desarrollar cáncer<sup>71</sup>.

A pesar de estos datos, la hipótesis de un menor riesgo a desarrollar neoplasias asociado a la esquizofrenia resultaba muy atractiva, por lo que continuaron realizándose múltiples estudios, detectándose una disminución en el índice de neoplasia de pulmón en pacientes esquizofrénicos, pero mayor índice de otras neoplasias como la de mama y digestivas. Además hay que tener en cuenta que los pacientes con esquizofrenia son más proclives a estilos de vida poco saludables que incrementan el riesgo de cáncer (Tabla 7), así como a un menor acceso a los servicios generales de salud y mala cumplimentación de las recomendaciones higienico-dietéticas, y menor disposición a la realización de pruebas de cribado, lo que conlleva a una menor posibilidad de modificar estos factores de riesgo o de realizar un diagnóstico temprano<sup>72</sup>.

TABLA 7: Factores de riesgo y cáncer (Damjanovic y cols. – 2005)<sup>73</sup>

Factor de Riesgo	Incremento de cáncer
Tabaco	Oral, faringe, laringe, pulmón, esófago, pancreas
Obesidad	Colorrectal, endometrio, mama, renal
Sedentarismo	Colorrectal
Alcohol	Faringe, laringe, esófago, hígado, mama, endometrio, renal
Infección virus hepatitis	Hígado
Disminución de paridad mujeres	Endometrio, mama

Con esta línea de razonamiento se ha demostrado una menor mortalidad de cáncer en psicóticos ancianos frente a jóvenes, especialmente aquellos que más tiempo habían estado institucionalizados<sup>74</sup>. Los posibles efectos de la institucionalización, entre los que destacan la realización de controles de salud y la posibilidad de actuar sobre diferentes factores de riesgo (tabaco, dieta, estrés, alcohol, exposición solar,...) pudieran ser responsables de este efecto protector de la institucionalización.

También se ha referido que los pacientes esquizofrénicos tienen una menor actividad sexual, bien por su histórico ingreso en salas separadas o por otros factores, pudiendo resultar de ello un menor riesgo de cáncer de cérvix en mujeres. Por otro lado, las mayores tasas de nuliparidad en mujeres con esquizofrenia (41% frente al 10% de mujeres de población general) y el aumento de los niveles de prolactina contribuirían a un riesgo mayor de cáncer de mama y endometrio<sup>75</sup>.

Al margen de estas argumentaciones epidemiológicas, todavía sin una clara resolución, e independientemente de que ciertas hipótesis puedan establecer relaciones entre esquizofrenia y un menor riesgo de cáncer, lo evidente es que los pacientes psicóticos no escapan de esta patología y presentan estilos de vida y conductas que incrementan el riesgo de desarrollar cáncer<sup>76</sup>. Por lo tanto es preciso incidir en la necesidad de realizar aquellas actividades preventivas que están recomendadas para la población general en nuestro ámbito de asistencia y que se recogen en el Código Europeo Contra el Cáncer (Tabla 8).

TABLA 8: Código Europeo contra el cáncer (AECC – 2011)<sup>77</sup>

1. <b>No fumes:</b> si fumas, déjalo lo antes posible. Si no puedes dejar de fumar, nunca fumes en presencia de no fumadores.
2. <b>Evita la obesidad</b>
3. Realiza alguna <b>actividad física</b> de intensidad moderada todos los días.
4. Aumenta el consumo de <b>frutas, verduras y hortalizas variadas:</b> come al menos 5 raciones al día. Limita el consumo de alimentos que contienen grasas de origen animal.
5. Si bebes alcohol, ya sea vino, cerveza o bebidas de alta graduación, modera el consumo a un máximo de dos consumiciones o unidades diarias, si eres hombre, o a una, si eres mujer.
6. Evita la exposición excesiva al Sol. Es especialmente importante proteger a niños y adolescentes. Las personas que tienen tendencia a sufrir quemaduras deben protegerse del sol durante toda la vida.
7. <u>Aplica estrictamente la legislación</u> destinada a prevenir cualquier exposición a sustancias que pueden producir cáncer. Cumple todos los consejos de salud y de seguridad sobre el uso de estas sustancias. Aplica las normas de protección radiológica.
8. Las mujeres a partir de los 25 años deberían someterse a pruebas de <u>detección precoz del cáncer de cuello de útero.</u>
9. Las mujeres a partir de los 50 años deberían someterse a una mamografía para la <u>detección precoz de cáncer de mama.</u>
10. Los hombres y las mujeres a partir de los 50 años deberían someterse a pruebas de <u>detección precoz de cáncer de colon.</u>
11. Participa en <b>programas de vacunación</b> contra el <u>VHB</u>

### C. Infecciones:

Existen multitud de publicaciones que han investigado la influencia de diferentes infecciones como posible causa de la Esquizofrenia. Sin embargo, muchos menos artículos se han centrado en las características de las enfermedades infecciosas de estos pacientes. Casi todos se centran en las conductas de riesgo para la adquisición del VIH (incidencia de entre el 4 y 23 % mayor respecto a la población general<sup>78</sup>) de la posibilidad de ser infectado por VIH, pero sabemos menos sobre la evolución, tratamiento y pronóstico de otras infecciones, como hepatitis B y C. La transmisión de VIH y los virus de la hepatitis B y C tienen puntos comunes en cuanto a conductas de riesgo para la transmisión por vía percutánea, aunque existen diferencias en cuanto a la transmisión sexual (más efectiva para el VHB que para el VIH y discutida para el VHC). También existen diferencias en la transmisión vertical (madre-hijo), más eficaz para VIH y VHB que para VHC. Los pacientes con enfermedad mental mantienen conductas de riesgo para estas enfermedades, lo cual justifica su mayor prevalencia que

en la población general. Estas conductas de riesgo son por ejemplo la promiscuidad sexual, las relaciones homosexuales, el no empleo de preservativo, el uso compartido de jeringuillas,... Algunos factores que pueden influir en estas conductas son la falta de conocimientos sobre los mecanismos de transmisión y su prevención, la falta de control de impulsos, la dificultad para mantener relaciones estables o el abuso de alcohol y otras drogas. Este hecho está asociado al estilo de vida de los pacientes, con escaso control en las medidas preventivas en las relaciones sexuales y al abuso de drogas vía parenteral<sup>79</sup>.

#### D. Patología neurológica:

Los datos sobre patología cerebrovascular son contradictorios y no dan una contribución significativa al exceso de mortalidad de los pacientes con esquizofrenia<sup>80</sup>. Tampoco existen datos concluyentes acerca de la prevalencia de trastornos convulsivos en esta población. La prevalencia de la cefalea en los pacientes con esquizofrenia se ha venido considerando tradicionalmente menor que en la población general, sin bien en los estudios no se muestran diferencias significativas ni en la frecuencia global de cefaleas ni en la de los diferentes subgrupos<sup>81</sup>; mientras que en el trastorno bipolar estudios controlados demuestran de forma consistente que la migraña es más prevalente en estos pacientes que en la población general<sup>82</sup>. En cuanto a los trastornos motores existen datos que indican que pueden formar parte de la esquizofrenia, pero su estudio es difícil debido a que también constituyen un efecto adverso de diversos antipsicóticos<sup>83</sup>.

#### E. Alteraciones del sueño:

En la esquizofrenia un gran número de pacientes presentan dificultades para dormir tanto en el primer episodio como precediendo una recaída clínica. También se comunica un periodo de pesadillas intensas y frecuentes precediendo algunos episodios agudos de esquizofrenia. En ocasiones persiste un insomnio importante a pesar de la mejoría o la remisión clínica. Además algunos autores refieren significación entre los trastornos del sueño y la gravedad de los síntomas psicóticos<sup>84</sup>.

En cuanto a los trastornos afectivos, en la depresión las alteraciones del sueño forman parte de los criterios diagnósticos, apareciendo insomnio en un 90% de los pacientes depresivos e hipersomnia en un 10%, con quejas frecuentes de sueño no

reparador y somnolencia diurna<sup>85</sup>. En la fase maniaca el insomnio suele ser el síntoma más precoz, frecuente (77% de los casos) y fácilmente identificable, siendo también el síntoma más constante durante el episodio. La restauración del sueño es uno de los mejores indicadores de remisión del cuadro. A pesar del insomnio casi total, estos pacientes no presentan fatiga diurna<sup>86</sup>.

#### F. Osteoporosis:

Esquizofrenia, trastorno esquizoafectivo, depresión mayor y trastorno bipolar se han asociado a una menor densidad ósea<sup>87</sup>, asociándose a los factores psicofarmacológicos así como a una dieta pobre en calcio, tabaquismo y a la falta de exposición a la luz solar<sup>88</sup>.

#### G. Trastornos gastrointestinales:

Estudios controlados sugieren que pacientes con enfermedad mental grave tienen un riesgo significativamente mayor que la población general de presentar úlcera péptica y enfermedad de Crohn, con una prevalencia del 10% y 4% respectivamente en la población psiquiátrica frente a un 4% y 2.7% de la población general<sup>82</sup>. También se ha encontrado un mayor riesgo de pancreatitis en un estudio retrospectivo de Carney y cols.<sup>59</sup>

#### H. Trastornos genitourinarios:

En pacientes con trastorno bipolar se ha encontrado prevalencias de hiperplasia benigna de próstata y de insuficiencia renal superior a la de pacientes sin trastorno psiquiátrico, habiendo un riesgo 3 veces mayor de alteraciones hidroelectrolíticas<sup>59</sup>.

#### I. Alcohol y drogas de abuso:

Diversos estudios epidemiológicos en la población general han demostrado que los trastornos de abuso de sustancias están estrechamente asociados con las demás enfermedades mentales. El abuso o dependencia de alcohol y otras sustancias en la esquizofrenia es un problema cada vez mayor, probablemente porque estos pacientes presentan una mayor prevalencia de abuso de estas sustancias, con las mayores complicaciones asociadas, en cuanto a gravedad, pronóstico y tratamiento, que esta



comorbilidad representa<sup>89</sup>. Las dependencias de alcohol, cannabis y psicoestimulantes, especialmente de cafeína, son las más frecuentemente observadas en pacientes con esquizofrenia, seguido de las anfetaminas, la cocaína y la heroína<sup>90</sup>. Así, la prevalencia del abuso de alcohol a lo largo de la vida en personas con esquizofrenia es del 33%, es decir, 3.3 veces mayor que la de la población general<sup>91</sup>, mientras que la prevalencia del trastorno de abuso de sustancias ilegales a lo largo de la vida es del 60%, es decir, 13 veces mayor que la población general<sup>92</sup>.

Desde el punto de vista etiopatogénico, la existencia de la comorbilidad plantea la duda de si un trastorno es o no consecuencia del otro, ya que el uso de sustancias suele preceder al inicio de la esquizofrenia, y por ello podría considerarse, bien como una causa, o bien como un factor precipitante. Además, se han propuesto muchas hipótesis para explicar la asociación entre la enfermedad psicótica y el abuso de sustancias, entre las que cabe destacar la posibilidad de una predisposición genética común que ocasione el comienzo concomitante de ambos trastornos y la posibilidad de que los pacientes esquizofrénicos puedan intentar hacer uso de los efectos psicótropos de las sustancias para contrarrestar los síntomas de su trastorno, principalmente los síntomas negativos y deficitarios<sup>93</sup>.

El abuso de sustancias en los pacientes psicóticos se asocia con un aumento del riesgo de enfermedades y complicaciones orgánicas, pudiendo ser un factor relevante en este hecho el aumento de las conductas impulsivas y el empeoramiento del funcionamiento cognitivo durante los períodos de intoxicación, que aumenta el riesgo de accidentes, agresiones, autolesiones e infecciones<sup>94</sup>.

Además, el abuso de sustancias también se ha asociado a un peor pronóstico de la psicosis, con altas tasas de recaída que requieren hospitalización o atención en los servicios de urgencias, ya que diversas drogas pueden exacerbar de forma transitoria los síntomas psicóticos<sup>95</sup>.

Otros problemas asociados al abuso de sustancias es que los pacientes que presentan esta comorbilidad son más propensos a una menor adherencia al tratamiento psicofarmacológico (probablemente debido a que estas sustancias producen una serie de interacciones medicamentosas que pueden aumentar el perfil de efectos secundarios, contribuyendo a un menor cumplimiento del tratamiento)<sup>96</sup> y a un menor control

ambulatorio. Además estos pacientes suelen presentar inestabilidad familiar, marginación, problemas económicos y laborales, y mayor problemática legal.

Todo esto contribuye al intenso y perjudicial efecto del abuso de sustancias sobre el paciente, induciendo episodios agudos que requieren hospitalizaciones repetidas e interfiriendo en el cumplimiento y la tolerabilidad de la medicación antipsicótica, por lo que el trastorno por abuso de sustancias es un predictor de mal pronóstico en la enfermedad mental grave<sup>97</sup>.

## **2.2 Problemas de salud física directamente relacionados con el tratamiento psicofarmacológico con antipsicóticos.**

Los fármacos antipsicóticos nacieron en los años 50 del siglo XX como tratamiento de las psicosis, siendo considerados en principio como unas drogas milagrosas ya que servían para hacer remitir en muchos pacientes los síntomas más destacados de la enfermedad. Sin embargo, con el paso de los años se observó que también provocaban unos efectos indeseables, en ocasiones irreversibles, y que podían afectar gravemente a los pacientes.

El conocimiento del mecanismo de acción de los diferentes antipsicóticos ha permitido avanzar en la hipótesis sobre el origen de las psicosis y, por otra parte, ha permitido el descubrimiento de nuevas moléculas con propiedades antipsicóticas que permiten en la actualidad disponer de un amplio arsenal terapéutico para poder elegir entre fármacos con diferentes perfiles de eficacia y tolerabilidad.

Hay que tener en cuenta que estos fármacos no consiguen una curación de la enfermedad psicótica, pero si consiguen permitir una convivencia con la misma, aunque siempre con un cierto grado de malestar derivado de síntomas que no llegan a ceder del todo (principalmente negativos y cognitivos) así como con molestias derivadas de la propia medicación (síntomas extrapiramidales, sedación, hiperprolactinemia, disfunción sexual, ganancia de peso, dislipemias,...)

Es por esta situación que se siguen buscando fármacos con mejor eficacia y mayor tolerabilidad, basándose principalmente en el conocimiento de los mecanismos de actuación, eficacia y tolerabilidad de los fármacos ya conocidos. Un ejemplo de lo afirmado lo tenemos en la clozapina, fármaco antipsicótico con un mecanismo de acción diferente a otros antipsicóticos clásicos y que tiene una gran eficacia y un perfil de tolerabilidad diferente al resto. A partir de esto se inició la búsqueda de moléculas que presentaran características similares, lo que dio lugar a la aparición de los denominados antipsicóticos atípicos.

En estos momentos, por lo tanto, se dispone de una gran variedad terapéutica formada por dos grandes familias de antipsicóticos: clásicos y atípicos. Como ya se comentó con anterioridad, existe gran controversia en cuanto al empleo de unos y de

otros. Sin embargo, y a pesar de dicha controversia, la realidad en la clínica actual es que los fármacos antipsicóticos de elección son los atípicos. Estos fármacos por las características de los efectos secundarios totalmente distintos al de los antipsicóticos atípicos, aunque no por ello menos importantes, posibilitan una mejor adherencia terapéutica, por tanto, un mejor control clínico. Tienen en su contra, claramente, su mayor coste económico.

Así, entre los efectos secundarios directamente relacionados con la medicación antipsicótica cabría destacar<sup>98</sup>:

- Hematológicos: agranulocitosis
- Neurológicos: SEP, discinesia tardía y síndrome neuroleptico maligno
- Endocrinológicos: hiperprolactinemia y disfunción sexual
- Histaminérgicos: obesidad y sedación
- Metabólicos: DM, síndrome metabólico y dislipemias
- Anticolinérgicos: alteraciones cognitivas, delirium, sequedad de boca, estreñimiento, retención de orina,...
- Cardíacos: elongación de QTc
- Hepáticos

Algunos de estos efectos son más frecuentes con el empleo de antipsicóticos clásicos, mientras que otros son típicos de los atípicos. Debido al mayor empleo actual de este segundo grupo de fármacos, es en sus efectos secundarios donde nos vamos a centrar a continuación.

### 2.2.1. Efectos secundarios que aumentan el riesgo metabólico y cardiovascular:

En general muchos antipsicóticos son capaces de incrementar el riesgo metabólico y cardiovascular a través de diferentes efectos secundarios (tabla 9)<sup>99</sup>.

**TABLA 9: Riesgos metabólicos asociados a antipsicóticos (De Hert y cols. – 2011)**

ANTIPSICOTICO	AUMENTO DE PESO	ALTERACIONES DEL METABOLISMO LIPIDICO Y/O GLUCEMICO
Haloperidol	Neutral/bajo	bajo
Amisulpiride	Bajo	leve
Asenapina	Bajo	bajo (datos limitados)
Aripiprazol	Bajo	bajo
Clozapina	Alto	alto
Olanzapina	Alto	alto
Paliperidona	Intermedio	Leve
Quetiapina	Intermedio	moderado
Risperidona	Intermedio	Leve
Ziprasidona	Neutral/bajo	bajo

Se calcula que un 24.6% de los pacientes con esquizofrenia o trastorno bipolar presentan algún trastorno endocrino-metabólico. Entre ellos cabe destacar:

#### A. Síndrome metabólico:

Con el término de síndrome metabólico, como ya se comentó con anterioridad, nos referimos a una asociación de factores de riesgo metabólicos y cardiovasculares mayor a la que cabría esperar por azar, asociándose a un incremento de la mortalidad.

Aun no se conoce el mecanismo exacto del aumento del riesgo de padecer el síndrome metabólico en pacientes que toman antipsicóticos<sup>100</sup>, a pesar de que existen ciertas hipótesis acerca del antagonismo central y periférico de los receptores de histamina, serotonina y muscarina<sup>101</sup>.

En diferentes estudios se aprecia como este síndrome metabólico puede aparecer tanto con el empleo de antipsicóticos de primera generación como con el empleo de

antipsicóticos atípicos. Sin embargo, el riesgo de presentarlo con los atípicos ha resultado ser el doble que con los clásicos, llegando a una prevalencia de cerca del 30% a los 5 años en comparación con el estado basal.

Así, pacientes que al inicio del tratamiento antipsicótico no presentaban criterios de síndrome metabólico tienen un mayor riesgo a desarrollarlo en caso de estar tratados con antipsicóticos atípicos que si se tratan con los clásicos.

Se ha evidenciado que los fármacos con más riesgo de desarrollar este síndrome son clozapina y olanzapina. Así mismo, la combinación de varios antipsicóticos u otro tipo de combinación psicofarmacológica también parece aumentar el riesgo de síndrome metabólico.

En la tabla 10 se refleja la incidencia de síndrome metabólico de diferentes antipsicóticos, evidenciándose la mayor prevalencia con estos dos fármacos, según el estudio de De Hert y cols.<sup>102</sup>.

**TABLA 10: Síndrome Metabólico en pacientes con antipsicóticos atípicos (De Hert y cols. – 2008)**

	Estado Basal n (%)	Tras tratamiento n (%)
Amisulpiride (n=8)	1 (12.5%)	2 (25%)
Aripiprazol (n=10)	1 (10%)	1 (10%)
Clozapina (n=12)	1 (8.3%)	7 (58.3%)
Olanzapina (n=34)	1 (5.8%)	17 (47.1%)
Risperidona (n=24)	1 (4.1%)	4 (16.7%)
Quetiapina (n=20)	1 (4.8%)	3 (15%)

#### B. Obesidad:

El mayor riesgo de los pacientes para presentar un síndrome metabólico mientras reciben fármacos antipsicóticos tiene que ver en parte con la tendencia de estos a provocar un aumento de peso. El aumento de peso puede ser consecuencia directa del empleo de antipsicóticos. Tanto los antipsicóticos atípicos como los antipsicóticos clásicos producen este efecto, pero el riesgo relativo a desencadenar cambios ponderales clínicamente importantes (>7%) es diferente entre los distintos fármacos antipsicóticos<sup>103</sup>. Este incremento de peso se sucede de forma precoz tras el inicio del

tratamiento y continua progresivamente en los primeros años del tratamiento hasta conseguir una estabilización, calculándose una prevalencia de obesidad de entre el 30% y el 63% en el paciente mental grave según diversos frente al 13% de la población general<sup>41,42</sup>.

El mecanismo de la ganancia de peso aún no es totalmente comprendido, incluyendo factores relacionados con la enfermedad (cambios de los índices metabólicos y en el apetito), factores relacionados con la mejoría (cambios dietéticos y en la actividad física) y factores relacionados con el propio fármaco (en relación con sus efectos en los distintos receptores)<sup>104</sup>. Parece que la toma de antipsicóticos modifica la sensación de hambre y por tanto se altera la sensación de saciedad<sup>105</sup>. La afinidad por los receptores histaminérgicos se correlaciona con el aumento de peso. También se han relacionado otros receptores implicados en el control ponderal como los de la serotonina (5-HT<sub>2A</sub> y 5-HT<sub>2C</sub>), noradrenalina ( $\alpha$ 1), dopamina y acetilcolina<sup>106</sup>.

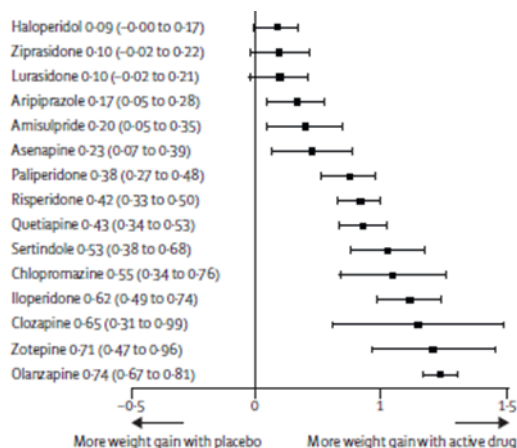
Además, y para complejizar la imagen de los factores entrelazados en la etiopatogenia de esta ganancia de peso, debemos constatar como los polimorfismos genéticos también han demostrado tener importancia. Así por ejemplo, la clozapina tiene un distinto efecto sobre la ganancia de peso dependiendo del polimorfismo del alelo receptor 5-HT<sub>2C</sub><sup>107</sup>. Otro polimorfismo relevante puede estar localizado en el gen transportador de serotonina 5-HTTLPR, que difiere en sujetos de diferentes etnias y razas y que se relaciona con la agresividad y también con un incremento de peso y alteraciones lipídicas<sup>108</sup>.

No todos los antipsicóticos provocan la misma ganancia de peso. La clozapina y la olanzapina son los que provocan mayor aumento de peso, la quetiapina y la risperidona pueden contribuir al aumento de peso pero en menor medida, mientras que la ziprasidona y el aripiprazol tienen efecto neutral sobre la evolución del peso<sup>109</sup>, probablemente por su efecto noradrenérgico y dopaminérgico (como agonista parcial) respectivamente<sup>110</sup>.

Leutch y cols. (2013)<sup>111</sup> confirman los datos de De Hert<sup>99</sup> refrendando que los principales antipsicóticos se pueden dividir en cuatro grandes grupos según la ganancia de peso: haloperidol y ziprasidona neutral/bajo; aripiprazol, amisulpiride y asenapina

bajo; paliperidona, risperidona y quetiapina intermedio; y clozapina y olanzapina alto, tal y como se observa en la figura 2.

**FIGURA 2: Ganancia de peso de los diferentes antipsicóticos en comparativa con placebo (Leutch y cols. – 2013).**



Gentile<sup>112</sup>, en su análisis de la bibliografía sobre este tema de 2006, considera que en los estudios a corto plazo, como tratamiento antipsicótico atípico con mayor riesgo de ganancia de peso se encuentra la clozapina, seguida en orden decreciente de olanzapina, quetiapina, risperidona, amisulpiride, aripiprazol y ziprasidona.

Sin embargo añade que en los estudios a largo plazo las diferencias de ganancia de peso demostradas entre los diferentes tratamientos con antipsicóticos atípicos pasaron a ser menos marcadas, excepto clozapina en un extremo de la tabla y ziprasidona en el otro.

El estudio CATIE<sup>113</sup> a 18 meses también revela que olanzapina es el fármaco que más aumenta el peso, con cerca de 4.5kg de media, y que el único que es capaz de disminuir el peso de forma significativa es la ziprasidona.

Así mismo, en el estudio de Bowden y cols.<sup>114</sup> se comprueba que tanto olanzapina, como quetiapina y risperidona producen una ganancia de al menos el 7% del peso en 6 semanas, con datos del 29, 21 y 18% respectivamente y con una ganancia de peso de entre 1.6kg a 2.8kg.



De cualquier modo, los datos que se obtienen en los estudios tanto a corto como a largo plazo del diferente potencial de riesgo para el aumento de peso entre los distintos antipsicóticos atípicos son contradictorios y poco comparables entre sí.

No podemos acabar este apartado sin reflexionar sobre la idea de cómo el aumento de peso, tras la toma de psicofármacos, se relaciona con un impacto negativo sobre la imagen corporal y la calidad de vida, y, posteriormente, con una escasa adherencia al tratamiento.

### C. Diabetes mellitus y dislipemia:

Como se ha reseñado anteriormente, los pacientes esquizofrénicos tienen asociado un mayor riesgo de diabetes mellitus, que se aumenta con la toma de antipsicóticos, y de manera más significativa con los atípicos. Como se ha reseñado anteriormente, los pacientes esquizofrénicos tienen asociado un mayor riesgo de diabetes mellitus, que aumenta con la toma de antipsicóticos, y de manera más significativa con los atípicos. Los primeros informes acerca de la asociación entre antipsicóticos y diabetes aparecieron ya en los años 50. Sin embargo, es preciso señalar que en los últimos años la incidencia de diabetes en la población general ha aumentado también de manera notable y que la calidad de la asistencia sanitaria de la población psiquiátrica ha mejorado, y por tanto es más probable que en estos pacientes se realicen mayor número de determinaciones de la glucosa<sup>115</sup> y, por consiguiente, de diagnósticos.

Desde el inicio del empleo de los fármacos antipsicóticos atípicos se empezaron a evidenciar el desarrollo de casos de diabetes mellitus. Entre los factores implicados en este hecho, aparte de los factores genéticos, se encuentran fundamentalmente el aumento del apetito sin aumento del gasto energético; un efecto directo sobre la célula  $\beta$ -pancreática inhibiendo la liberación de insulina; una disminución de la sensibilidad a la insulina en los tejidos diana, posible efecto antagonista 5-HT<sub>2A</sub>, que reduce la captación de glucosa por el músculo. Otros mecanismos postulados son una disminución a la sensibilidad a la insulina independiente a la medicación o la variación de los niveles de adiponectina y una estimulación de la secreción de leptina<sup>116</sup>. Existen estudios que indican que la hiperglucemia no es dosis dependiente, es reversible al abandonar el tratamiento y reaparece al reintroducirlo<sup>117</sup>.

En el estudio CATIE<sup>113</sup> se demostró como diferentes antipsicóticos atípicos se comportaban de forma distinta, con un mayor aumento de la glucosa basal por parte de la olanzapina, aunque muchas de estas diferencias no fueron clínicamente significativas.

Por otro lado las alteraciones del perfil lipídico pueden aparecer tanto en los pacientes tratados con antipsicóticos clásicos como con atípicos, y son concordantes con el aumento de peso. Se evidencia un aumento del colesterol total, del colesterol LDL y disminución del colesterol HDL similar con ambos tipos de fármacos, si bien el aumento con triglicéridos parece ser significativamente mayor en los pacientes tratados con antipsicóticos atípicos<sup>99</sup>.

En la tabla 11 se describen las principales características del riesgo metabólico asociado a los antipsicóticos<sup>41</sup>.

**TABLA 11: Riesgo metabólico y cardiovascular asociado al uso de fármacos antipsicóticos (Rodríguez-Artalejo y cols. – 2006)**

**El tratamiento con antipsicóticos puede producir o agravar: aumento de peso, obesidad, diabetes mellitus y dislipemia.**

La clozapina y la olanzapina son los antipsicóticos atípicos que se han asociado a un mayor riesgo de obesidad, diabetes mellitas y dislipemia; la risperidona y quetiapina ejercen efectos intermedios; la ziprasidona y el aripiprazol tienen un efecto metabólico más favorable.

El aumento de peso asociado al tratamiento antipsicótico suele ser mayor en las siguientes circunstancias: menor índice de peso corporal al inicio del tratamiento, edad más joven y mejor respuesta terapéutica.

Los principales mecanismos del aumento de peso están probablemente relacionados con la alta afinidad de estos fármacos para algunos de los receptores implicados en el control del peso, principalmente H<sub>1</sub>.

Los mecanismos inductores de la diabetes mellitas pueden ser: aumento del apetito sin aumento del gasto energético, el efecto directo inhibitor de la insulina sobre la célula beta pancreática, la disminución de la sensibilidad a la insulina o la estimulación de la secreción de leptina.

La dislipemia puede deberse al aumento de peso, pero puede presentarse sin que haya aumento de éste.

#### D. Riesgo cardiaco:

La asociación de antipsicóticos y problemas cardiovasculares ha sido una constante que no ha acabado de clarificarse, aunque sí que todos ellos provocan alteraciones del ritmo cardíaco, si bien cada uno de ellos tiene una peculiaridad determinada en este sentido.

Hay que tener en cuenta que muchos de los enfermos mentales nunca han sido valorados desde un punto de vista cardiológico, presentando una importante prevalencia de eventos cardiacos no diagnosticados ni tratados. Además, los pacientes que generalmente precisan mayores dosis de antipsicóticos (por presentar mayor severidad en la enfermedad mental) zona menudo aquellos que presentan peor salud física.

En la actualidad, los nuevos antipsicóticos resultan más seguros, si bien todos ellos pueden prolongar el espacio QT. Las posibles alteraciones del ritmo cardíaco como el alargamiento del intervalo QT o riesgo de hipotensión ortostática pueden provocar alteraciones cardiacas graves, como aumento del riesgo de *torsade de pointes*, fibrilación ventricular o riesgo de muerte súbita, lo que ha llevado al fallecimiento en algunos casos. En el caso del sertindol se llegó a retirar del mercado por el fallecimiento de 36 pacientes por arritmia cardiaca; detectándose también mayor número de arritmias en otros pacientes tratados, pero sin resultado mortal<sup>118</sup>.

En el apartado de precauciones del Catálogo de Precauciones Farmacéuticas del Consejo del Colegio Oficiales de Farmacéuticos señala especialmente el riesgo de provocar alteraciones del espacio QTc y desarrollar “*torsade de pointes*”. Por tanto en los casos que existan otros factores de riesgo cardiovascular añadidos se deberá vigilar con precaución la prescripción de estos psicofármacos.

De los antipsicóticos clásicos la tiroidazina fue la que más se ha asociado a este tipo de alteraciones cardíacas. Entre los antipsicóticos atípicos destaca el sertindol y la ziprasidona, por su riesgo elevado, como se reseña en la tabla 12, junto con el riesgo asociado a este hecho de otros antipsicóticos.

**TABLA 12: Antipsicóticos y riesgo asociado a la prolongación del QTc, basada en Azanza y cols<sup>118</sup> y Leucht y cols<sup>111</sup>**

NULO	BAJO o MODERADO	ELEVADO
Amisulpiride	Risperidona*	Sertindol
Aripiprazol	Zotepina	Ziprasidona
Clozapina	Haloperidol	Tioridazina
Olanzapina	Trifluoperazina	Mesoridazina
Quetiapina	Clopromazina	Pimozida
	Sulpiride	Droperidol

\*Azanza lo valora como de riesgo Nulo

En pacientes con riesgo y en los que se va administrar un antipsicótico se debe previamente realizar EKG y determinar que el intervalo QTc no exceda 450ms, ya que un QTc >500ms o un incremento relativo de más de 60ms aumentan el riesgo de eventos cardiacos adversos.

En cuanto a otro tipo de efectos a nivel cardiaco, algunos antipsicóticos, en especial la clozapina, se han asociado a la aparición de miocarditis o cardiomiopatías<sup>119</sup>.

### 2.2.2. Otros efectos secundarios reseñables:

#### A. Hiperprolactinemia:

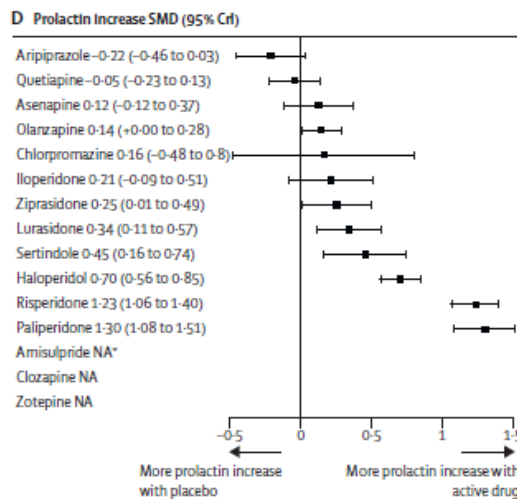
La hiperprolactinemia (habitualmente definida por niveles de prolactina mayores a 18ng/ml en hombres y 25ng/ml en mujeres, aunque nuestro laboratorio pone como límite de normalidad 18,5ng/ml para ambos sexos, por lo que será el patrón que seguiremos para el análisis; si bien los síntomas clínicamente significativos no aparecen hasta alcanzar niveles tres veces superiores o incluso mayores) es la responsable de algunos de los efectos secundarios más frecuentes de los antipsicóticos en la esfera neuroendocrina, como amenorrea, galactorrea, ginecomastia, y disfunción sexual (debida a un hipogonadismo secundario y asociando disminución de la libido,

disfunción eréctil y eyaculación retrógrada)<sup>120</sup>. Además, la hiperprolactinemia tiene otros efectos a medio y largo plazo, como alteraciones de tipo osteoporótico (con mayor pérdida de masa mineral y aumento del riesgo de fracturas patológicas)<sup>121</sup>, el aumento del riesgo cardiovascular y un posible aumento del riesgo de desarrollo de determinados tipos de cánceres como el de mama (16% más de riesgo) y el de endometrio (5.4% más de riesgo)<sup>122</sup>.

Esta hiperprolactinemia es un efecto secundario altamente frecuente de los pacientes tratados con antipsicóticos clásicos y algunos de los atípicos (especialmente risperidona y amisulpiride), debido esencialmente al bloqueo de receptores D<sub>2</sub> tuberoinfundibulares y llegando a ser considerada como un marcador de cumplimiento y respuesta terapéutica.

Según Leutch y cols. (2013)<sup>111</sup>, los antipsicóticos que más frecuentemente causan esta hiperprolactinemia son paliperidona y risperidona, mientras que con aripiprazol y quetiapina es menos frecuente que con placebo tal y como se ve en la figura 3.

**FIGURA 3: Incremento de los niveles de prolactina de los diferentes antipsicóticos en comparativa con placebo (Leutch y cols. – 2013)<sup>111</sup>.**



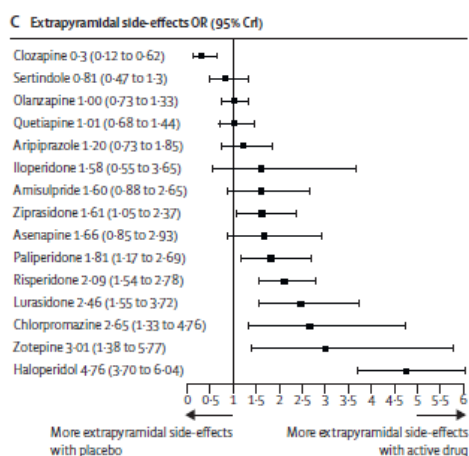
## B. Agranulocitosis:

Generalmente se define como neutropenia al recuento de neutrófilos menor a 1500/mm<sup>3</sup>, neutropenia grave a menor de 500/mm<sup>3</sup> y agranulocitosis a los casos de neutropenia grave sintomática (fiebre, deterioro del estado general, ulceraciones orofaríngeas y/o perineales,...)<sup>123</sup>. Afortunadamente es un efecto raro (<1% pacientes tratados con clozapina) pero que obliga a controles hematológicos periódicos (un control semanal, que debe mantenerse dentro de valores normales durante 18 semanas. A partir de la semana 18, y hasta un mes después de la suspensión del tratamiento, se repite este control mensualmente). Este efecto secundario no parece asociado al empleo de otros fármacos antipsicóticos, habiendo únicamente afectado al empleo de la clozapina, que en estos momentos ha quedado relegada a un nivel de tercera elección (tras la no efectividad de otros fármacos menos tóxicos)

## C. Discinesia tardía y efectos extrapiramidales:

La mala tolerancia a estos efectos secundarios es una causa del menor empleo de los antipsicóticos clásicos, aunque también supone un problema para algunos de los antipsicóticos atípicos, pero siempre en menor medida, tal y como se ve en la figura siguiente:

FIGURA 4: Efectos extrapiramidales de los diferentes antipsicóticos en comparación con placebo (Leutch y cols. – 2013)<sup>111</sup>



#### D. Trastornos gastrointestinales:

El estreñimiento es un efecto secundario frecuentemente olvidado, por ser aparentemente benigno, pero que sin embargo tiene gran importancia, por su alta frecuencia (se calcula que el 43% de los pacientes tratados con antipsicóticos han precisado en algún momento tratamiento con laxantes) y sus potenciales complicaciones, incluyendo la impactación fecal, la obstrucción intestinal y el fallecimiento<sup>124</sup>.

### **2.3 Control del riesgo metabólico y cardiovascular en los pacientes con esquizofrenia y trastornos psicóticos.**

Dado el riesgo asociado a alteraciones tanto metabólicas como cardiovasculares reseñado anteriormente y sea debido a la propia enfermedad o a los fármacos empleados, se hace necesario monitorizar una serie de parámetros analíticos y variables somáticas (peso, tensión arterial, perímetro abdominal...). El fin de esta monitorización es la detección precoz de un posible síndrome metabólico y el poder realizar las medidas oportunas, tanto preventivas como terapéuticas. Estas medidas pueden ir desde cambio del tratamiento antipsicótico a intervenciones psicoeducativas que permitan un cambio en el estilo de vida y poder, en algunos casos, mantener el mismo antipsicótico que estaba resultando efectivo desde el punto de vista clínico. El objetivo es mejorar la calidad de vida y las expectativas de esperanza de vida de estos pacientes.

Como paso necesario para lograr unas actuaciones de control y prevención efectivas de estas alteraciones se intentan encontrar factores con capacidad para predecir una evolución favorecedora del desarrollo de problemas metabólicos, cardiovasculares y otros problemas somáticos que afecten gravemente a la salud física de los enfermos mentales graves en tratamiento con antipsicóticos atípicos. En esta línea, muchos autores<sup>23</sup>, en los últimos años, han centrado sus estudios en la búsqueda de estos factores predictivos. Desgraciadamente hasta el día de hoy los resultados sobre factores predictores son poco concluyentes, cuando no contradictorios entre los diversos estudios.

Así, por ejemplo, varios estudios se muestran de acuerdo a nivel de determinados datos como valores predictores en la ganancia de peso a largo plazo en el tratamiento con antipsicóticos atípicos: sexo femenino, edad joven, etnia no caucásica<sup>125,126,127</sup>. También parecen ponerse de acuerdo en cuanto a los antecedentes familiares de obesidad<sup>127</sup> o IMC alto<sup>126</sup>, relacionándolos con mayor riesgo de aumento de peso a largo plazo, así como en que un mayor perímetro abdominal basal es uno de los mayores factores de riesgo para el desarrollo de síndrome metabólico en pacientes bipolares a largo plazo<sup>23</sup>.

Sin embargo, en otros aspectos los resultados son muy contradictorios, como en el IMC y peso. En un estudio de 2008, Gebhardt y cols.<sup>126</sup> encontró que un IMC basal alto



podría ser un factor predictivo de una peor evolución del peso a largo plazo en los pacientes en tratamiento con antipsicóticos atípicos. Sin embargo, tan solo un año más tarde, en 2009, Lipkovich y cols.<sup>125</sup> argumentaba en su estudio que un IMC basal bajo daba lugar a un mayor riesgo de aumento de peso a largo plazo en estos pacientes, dato corroborado por Bernardo y cols.<sup>127</sup> y Cortés y cols.<sup>128</sup> en 2014, que encuentran que un IMC basal bajo puede ser predictivo de una peor evolución del IMC y peso a largo plazo en los pacientes en tratamiento con antipsicóticos atípicos.

Lipkovich y cols.<sup>125</sup> refiere que las ganancias tempranas de peso fueron un predictor del riesgo a largo plazo del aumento sustancial de peso, lo mismo que Kinon BK y cols.<sup>129</sup>. Sin embargo, otros autores, como Gebhardt y cols.<sup>126</sup> refieren que la ganancia de peso acelerada en los meses iniciales del tratamiento y relacionada con un menor IMC basal, posteriormente puede llegar a estabilizarse en el tiempo, lo cual lo corroboran numerosas investigaciones, como la de Kinon KT y cols.<sup>130</sup>.

De estos datos bibliográficos, y las contradicciones que se observan entre ellos, podemos concluir que a día de hoy aún falta mucho por conocer acerca de los factores predictivos de la evolución del síndrome metabólico en los pacientes en tratamiento con antipsicóticos atípicos. Lo que si queda claro es que los cambios metabólicos aparecen de forma temprana<sup>131</sup>, siendo necesaria una atención clínica desde el inicio del tratamiento con antipsicóticos.

En esta línea de mejora del control del riesgo metabólico y cardiovascular en los pacientes con esquizofrenia y trastornos psicóticos la OMS y la Estrategia Europea de Salud Mental incluyen entre sus recomendaciones mejorar el estado de salud física de los pacientes con enfermedades mentales y el empleo de medidas preventivas y de promoción de la salud. En este sentido la Sociedad Española de Psiquiatría (SEP) ha realizado un consenso para la evaluación de la salud física de los pacientes con esquizofrenia en el que se dan las pautas para un posible control de dichos pacientes. En la tabla 13 se reseña la periodicidad recomendada para realizar los controles analíticos y de otras variables<sup>132</sup>.

**TABLA 13: Protocolo de monitorización en el paciente con esquizofrenia según el Consenso para la evaluación de la salud física de los pacientes con esquizofrenia de la SEP (Bobes y cols. – 2007)<sup>132</sup>**

Protocolo de monitorización en el paciente con esquizofrenia

Parámetros a monitorizar	Basal	3 meses	6 meses	12 meses	18 meses	24 meses	Observaciones
Historia clínica y antecedentes familiares	X						
Hábitos tóxicos	X						Valoración de deseo de deshabitación y seguimiento de las fases de cambio
ECG	X						Basal y seguimiento si factores de riesgo CV
Tensión arterial y frecuencia cardíaca	X		X	X	X	X	
Peso (IMC) y perímetro abdominal	X		X	X	X	X	
Hemogramas (perfil básico)	X			X		X	
Bioquímica: perfil lipídico, glucemia, función hepática, HIV, sífilis	X			X		X	1 vez al año ó si > 125 mg/dl de glucosa repetir en siguiente visita ó a las 10 semanas y a los 6 meses de un cambio de tratamiento antipsicótico ó tras un incremento de peso > 5%
Determinación prolactina y valoración clínica de galactorrea	X			X		X	1 vez al año
Análisis sistemático de orina y creatinina basal	X			X		X	En caso de adicción a drogas repetir cada 3 meses
Determinación papiloma virus (en pacientes mujeres de alto riesgo)	X						1 vez al inicio. Repetir si prácticas de riesgo
Valoración clínica patología respiratoria	X						
Valoración clínica alteraciones visuales	X						Revisión según protocolo Sociedad Oftalmología
Valoración clínica estado dental	X						Revisión según protocolo Sociedad Estomatología
Revisión de la medicación antipsicótica	X	X	X	X	X	X	

Presentado en el 15<sup>th</sup> European Congress of Psychiatry en Madrid, marzo 2007.

Así mismo, el comité de Médicos Especialistas Expertos Asesores realizan una serie de recomendaciones para intervenciones diagnósticas, preventivas y terapéuticas a tener en cuenta en pacientes con enfermedad mental grave<sup>133, 134</sup> en concomitancia con las siguientes enfermedades y/o circunstancias vitales:

- Enfermedades infecciosas
  - Enfermedades neoplásicas
  - Enfermedades cardiovasculares
  - Enfermedades endocrinometabólicas
  - Enfermedades neurológicas
  - Enfermedades respiratorias
  - Mujeres en edad fértil
  - Manejo de adicciones
  - Prevención mortalidad y suicidio
  - Otras patologías: cataratas, bucodentales, agranulocitosis, miocarditis, otros...
- a. Enfermedades infecciosas (VHB, VHC, VIH):
- Medidas diagnósticas: en el momento de diagnóstico de la enfermedad mental grave realización de serologías frente VHB (HBsAg, Ac anti-HBs y

anti-HBc), VHC (Ac anti-VHC), VIH (AC anti-VIH) y Sífilis (VDRL) a todos los pacientes o, al menos, a aquellos con conductas de riesgo. En caso de que el paciente mantenga conductas de riesgo, repetición periódica.

- Medidas preventivas: educación para la salud (enseñando medidas preventivas para la transmisión sexual, parenteral y maternofilial); seguimiento de los factores de riesgo (comportamiento sexual y uso de drogas por vía parenteral) y en caso de Hepatitis B negativa recomendar vacunación.

- Medidas terapéuticas: derivar al especialista si alguna de las infecciones resulta positiva. Evitar fármacos hepatotóxicos en la medida delo posible, recomendar abstinencia de alcohol y tener en cuenta las posibles interacciones con la medicación antirretroviral.

b. Enfermedades neoplásicas:

- Medidas diagnósticas: incluir en la historia antecedentes familiares oncológicos, hábitos sexuales y alimentarios, sedentarismo, IMC, niveles de prolactina y exploración física.

- Medidas preventivas: insistir y reforzar el seguimiento de las recomendaciones del Código Europeo contra el Cáncer (tabla 8)

- Medidas terapéuticas: tener en cuenta las posibles interacciones farmacológicas. En caso de pacientes con cáncer de pulmón, ovario o mama elección de antipsicóticos que no produzcan hiperprolactinemia. En caso de cáncer de colon evitar antipsicóticos que aumenten el peso.

c. Enfermedades cardiovasculares:

- Medidas diagnósticas: determinación de la tensión arterial de forma basal, a los 3 meses y posteriormente cada 6 meses si es normal. Cuando se obtengan valores superiores a 140/90 mmHg repetir la medición hasta 3 veces a intervalos de 2-3 minutos. Para diagnosticar HTA se necesita repetir las mediciones otros 2 días diferentes (triple toma) salvo valores superiores a 189/110 mmHg, que valdría con una única toma.

- Medidas preventivas: recomendar a todos los pacientes dieta hiposódica y ejercicio adecuado a sus posibilidades. Reducción de peso si hay sobrepeso/obesidad.

- Medidas terapéuticas: ante tensiones no controladas (>140/90mmHg o incluso cifras menores en diabetes o insuficiencia renal) derivar a atención primaria indicando el tratamiento con el que se encuentra para evitar posibles interacciones.

d. Enfermedades endocrino-metabólicas:

- Medidas diagnósticas: en el momento del diagnóstico de la enfermedad mental realizar medidas antropométricas y constantes vitales (peso, altura, IMC, perímetro abdominal, tensión arterial y frecuencia cardiaca); analítica en ayunas con hematimetría, perfil lipídico completo, creatinina basal y glucemia; y electrocardiograma. Si los resultados son normales repetición de constantes vitales y antropometría cada 6 meses y resto 1 vez al año, o tras cambio de medicación o aumento de peso significativo.

- Medidas preventivas: reforzar un estilo de vida saludable, con dieta adecuada y ejercicio acorde a sus posibilidades.

- Medidas terapéuticas: valorar la conveniencia del fármaco antipsicótico elegido. Si no se consigue control con las medidas preventivas derivar al médico de cabecera o al especialista correspondiente.

e. Enfermedades neurológicas (SEP y discinesia tardía):

- Medidas diagnósticas: valorar en todos los pacientes la aparición de clínica extrapiramidal y discinesia tardía. Se puede realizar con ayuda de instrumentos de valoración psicométrica) cada 3 meses en tratamientos antipsicóticos de primera generación y cada 6 meses en el caso de tratamiento con antipsicóticos atípicos.

- Medidas preventivas: en pacientes con más riesgo (varones jóvenes, primeros episodios, mujeres ancianas, daño neurológico previo,...) elegir antipsicóticos atípicos con bajo perfil de estos efectos secundarios.

- Medidas terapéuticas: tratamiento correctos (benzodiazepinas en caso de acatisia, anticolinérgicos en caso de parkinsonismo secundario) y valorar el cambio del tratamiento antipsicótico.

f. Enfermedades respiratorias:

- Medidas diagnósticas: auscultación y si está indicado radiografía de tórax en la exploración inicial. Ante sospecha de un síndrome de apnea del

sueño realización de una historia clínica específica y valorar el grado de somnolencia diurna.

- Medidas preventivas: en todos los pacientes recomendar abandonar o al menos disminuir el tabaco. En EPOC recomendar vacunación antigripal.

- Medidas terapéuticas: ante descompensaciones respiratorias, ajustar fármacos sedantes y benzodiazepinas.

g. Mujeres en edad fértil:

- Medidas diagnósticas: preguntar acerca del deseo reproductivo, realizando psicoeducación y favoreciendo un embarazo programado. Mientras no desee embarazo asesorar sobre un método anticonceptivo adecuado.

- Medidas preventivas: en caso de embarazo, realizarse una evaluación individualizada de riesgo-beneficio en la conveniencia de continuar con el tratamiento psicofarmacológico, principalmente en el primer trimestre de la gestación, informando de los posibles riesgos maternos y fetales y simplificando el tratamiento al máximo. Se deberá considerar como un embarazo de alto riesgo

h. Manejo de adicciones:

- Medidas diagnósticas: recoger en visita basal y en visitas sucesivas el uso de sustancias, incluido alcohol y tabaco.

- Medidas preventivas: realización de psicoeducación

- Medidas terapéuticas: en caso de tabaquismo recomendar tratamiento de deshabituación y/o tratamiento sustitutivo de nicotina. Valorar el empleo de tratamientos aversivos para el alcohol. Considerar derivación a centros de patología dual.

i. Prevención de mortalidad/suicidio

- Medidas diagnósticas: recoger una historia completa teniendo en cuenta que determinados factores implican mayor riesgo de suicidio, preguntando por antecedentes personales y/o familiares de intentos de suicidio así como de abuso de sustancias.

- Medidas preventivas: explorar la ideación suicida en cada visita.

-

- j. Otras patologías:
- Cataratas: preguntar acerca de cambios en la visión (especialmente visión borrosa y visión de lejos). En menores de 40 años recomendar visita al oftalmólogo cada 2 años, anual en mayores de 40 años.
  - Bucodentales: recomendar revisiones anuales por el odontólogo. Reforzar los hábitos higiénico-dentales. Valorar el empleo de antipsicóticos que produzcan menor sequedad de boca.
  - Agranulocitosis: en pacientes tratados con clozapina, seguimiento del protocolo específico.
  - Miocarditis: en pacientes tratados con clozapina atención a la sintomatología positiva de miocarditis (fatiga, disnea, fiebre, palpitaciones) o hallazgos en el ECG (como anomalías del ST e inversión de la onda T). Ante la sospecha, solicitar recuento leucocitario y niveles de troponina. Ante el diagnóstico, suspender la clozapina y derivar al médico de cabecera.
  - Otros trastornos: recoger historia personal de posible ulcus péptico, migraña, alergia,...

A continuación (tablas 14 y 15) se exponen los decálogos donde se recogen las recomendaciones sobre los cuidados de la salud física que realizan las Sociedades Españolas de Psiquiatría y de Psiquiatría Biológica en los pacientes con trastorno mental grave:

**TABLA 14: Consenso sobre la salud física del paciente con esquizofrenia de las Sociedades Españolas de Psiquiatría y Psiquiatría Biológica (Saiz y cols. – 2008)<sup>133</sup>.**

1. Las Sociedades Españolas de Psiquiatría y de Psiquiatría Biológica consideran que la afectación de la salud física de los pacientes con esquizofrenia puede llegar a ser muy importante debido a factores genéticos, factores inherentes a la propia enfermedad, al estilo de vida de estos pacientes y al tratamiento con fármacos antipsicóticos.
2. La Estrategia Europea de Salud Mental y la Organización Mundial de la Salud invitan a mejorar el estado de salud física de los pacientes con

trastornos mentales mediante el empleo de medidas de promoción de la salud y preventivas.

3. Los pacientes con esquizofrenia comparados con la población general presentan mayores tasas de infecciones (VHB, VHC y VIH), enfermedades endocrinometabólicas, enfermedades cardíacas y respiratorias (sobremorbilidad) y un mayor riesgo de muerte tanto global como por causas naturales – enfermedades respiratorias, cardiovasculares y oncológicas fundamentalmente – sobremortalidad.
4. Las características de los pacientes con esquizofrenia y la necesidad de tratamiento con fármacos antipsicóticos que pueden inducir negativamente sobre la salud física de los pacientes hacen necesario que los psiquiatras tomen en mayor consideración el estado de salud física de estos pacientes.
5. El estado de salud física de los pacientes con esquizofrenia puede y debe mejorarse desde la psiquiatría con un mayor grado de intervención sobre los factores de salud modificables y con la formación continuada de los psiquiatras clínicos al respecto.
6. Las recomendaciones internacionales y nacionales formuladas recientemente precisan adaptación al contexto español de la asistencia a la salud mental.
7. Para conseguir los objetivos generales y específicos de mejorar la salud física de los pacientes con esquizofrenia se recomiendan actuaciones dirigidas a la prevención, diagnóstico y control y manejo de los factores y comportamientos de riesgo y de las diferentes patologías concomitantes.
8. Con el objeto de mejorar el estado de salud física de los pacientes con esquizofrenia es imprescindible contar con un historial clínico completo y con alternativas terapéuticas integradas que incorporen particularmente la atención a los aspectos de salud física de los pacientes.
9. Es necesario desarrollar y aplicar programas psicoeducativos específicos que incorporen los aspectos de salud física más comúnmente afectados por estos pacientes.
10. Finalmente, las Sociedades Españolas de Psiquiatría y Psiquiatría Biológica consideran necesario mejorar el acceso de los pacientes con esquizofrenia a los recursos asistenciales y/o de salud, así como el grado de coordinación entre la asistencia especializada y la primaria para el manejo de los problemas de salud física de estos pacientes.

**TABLA 15: Consenso Español de Salud Física del Paciente con Trastorno Bipolar. Decálogo de Consenso (Bobes y cols. – 2008)<sup>134</sup>.**

1. La Sociedad Española de Psiquiatría (SEP) y la Sociedad Española de Psiquiatría Biológica (SEPB) en colaboración con la Sociedad Española de Medicina Rural y Generalista (SEMERGEN) y la de Medicina de Familia y Comunitaria (SEMFYC) consideran que el trastorno bipolar se asocia a un notable deterioro de la salud física y discapacidad debido a factores inherentes a la propia enfermedad, una menor concienciación de hábitos saludables y al efecto de algunos tratamientos.
2. El Estrategia Nacional y Europea de Salud Mental, así como la OMS, promueven la mejora del estado de salud física de los pacientes con enfermedades mentales y el empleo de medidas preventivas y de promoción de la salud.
3. Los pacientes con trastorno bipolar muestran mayor incidencia que la población general de enfermedad cardiovascular, metabólica, respiratoria, neurológica e infecciosa, y un mayor riesgo de mortalidad global (cardiovascular, respiratoria e infecciosa), además de presentar un mayor riesgo de suicidio.
4. Es necesario mejorar el acceso de los pacientes con trastorno bipolar a los recursos sanitarios, así como el grado de coordinación entre la asistencia especializada y primaria para el mejor cuidado de la salud psíquica y física de estos pacientes.
5. Se considera imprescindible contar con un historial clínico completo y terapéuticas integrales que incorporen la atención a los aspectos de salud física del paciente con trastorno bipolar.
6. Se recomiendan actuaciones (protocolo de monitorización de la salud física en el paciente con trastorno bipolar) dirigidas a la prevención, diagnóstico y manejo de las diferentes enfermedades concomitantes, factores y comportamientos de riesgo que se asocian al trastorno bipolar.
7. Se requiere un control y atención específica a los pacientes con trastorno bipolar más vulnerables como son los ancianos, los niños y adolescentes y las mujeres en edad fértil.



8. Los programas psicoeducativos incorporarán aspectos de promoción de la salud física y estilo de vida, además de los directamente relacionados con la salud mental y prevención de recaídas.
9. Para mejorar el estado de salud física de los pacientes con trastorno bipolar, es necesaria la realización de formación continuada de los psiquiatras clínicos, los médicos de atención continuada, y otros profesionales sanitarios.
10. Finalmente, las sociedades promotoras (SEP, SEPB, SEMERGEN y SEMFYC) consideran necesaria la máxima difusión de este Consenso español para promover el cuidado de la salud física del paciente con trastorno bipolar como parte integral de su tratamiento.

En cuanto a las directrices europeas para la prevención del riesgo de la enfermedad cardiovascular se recomienda un control sistemático de todos los factores de riesgo a los sujetos con enfermedad cardiovascular, diabetes tipo 2 o diabetes tipo 1 conocida, con microalbuminuria o factores de riesgos individuales. Para otros sujetos recomienda el control de los factores de riesgo en función del riesgo total, evaluado mediante los esquemas de riesgo SCORE, que se calculan en función de la edad, el sexo, el hábito tabáquico, la presión arterial sistólica y el colesterol total. Estos esquemas están orientados a varones mayores a 50 años y mujeres mayores de 55 años. Sin embargo, los datos indican que los pacientes con enfermedad mental grave son normalmente más jóvenes, presentan una presión arterial más elevada y tienen mayor riesgo de tabaquismo, por lo que es necesario validar un sistema de puntuación de riesgo para esta población, y en ausencia de un sistema de puntuación de riesgo, controlar los factores de riesgo relativo<sup>135</sup>.

## 2.4 Seguimiento y tratamiento de las alteraciones metabólicas y cardiovasculares.

Una vez protocolizado y realizado un seguimiento de estos factores de riesgo metabólico y cardiovascular se deben poner en marcha las intervenciones adecuadas, que incluyen diferentes programas.

Así, por lo tanto, en cuanto a la **obesidad**, en el enfermo mental grave es recomendable la determinación del peso y del IMC en cada visita, tanto para facilitar la monitorización del peso como para la concienciación del paciente en la necesidad de mantener un peso óptimo. Cuando el peso sea elevado (sobrepeso u obesidad) se recomienda el inicio de medidas higiénico-dietéticas encaminadas a reducirlo, como incrementar el ejercicio físico y disminuir la ingesta calórica. Cuando estas medidas no sean suficientes se pueden emplear fármacos coadyuvantes para ayudar en la pérdida de peso. Se requiere también evaluar la medicación, ya que como hemos indicado determinados antipsicóticos se asocian a un incremento del peso. Así mismo, en todo paciente, o al menos en aquellos con sobrepeso u obesidad, es recomendable la medición del perímetro abdominal, la determinación de la tensión arterial y la realización de un perfil lipoproteico básico y glucemia basal, para conocer si existe o no un síndrome metabólico.

En relación con la **diabetes mellitus**, en los pacientes mentales graves se debe monitorizar los niveles de glucemia al menos una vez al año, o incluso de forma más frecuentes en pacientes con glucemias en el límite alto de la normalidad (un valor entre 100 y 126mg/dl se define como prediabetes), cuando existan ganancias de peso importante y cuando se empleen fármacos que potencialmente interfieran en el metabolismo hidrogenocarbonato. Ante un aumento de la glucemia, la primera medida a tomar sería la modificación de los hábitos higiénico-dietéticos. Sin embargo, cuando estas medidas fracasasen, se recomienda iniciar tratamiento en todo paciente con glucosa en ayunas superior a 125mg/dl o cuando la hemoglobina glicosilada sea igual o superior al 7%<sup>136</sup>, empezando inicialmente con el empleo de antidiabéticos orales y si no es suficiente asociando o cambiando el tratamiento a insulina.

En el tema de la **dislipemia**, al igual que con otras poblaciones de alto riesgo, en estos pacientes es adecuado realizar determinaciones frecuentes del perfil lipídico. En general se recomienda una determinación basal que incluya colesterol total,

triglicéridos, colesterol LDL y colesterol HDL a todos los pacientes. Posteriormente, a los mayores de 45 años se debería realizar una determinación anual, o con mayor frecuencia en caso de ganancia de peso o si se emplean fármacos que pudieran alterar la concentración de las lipoproteínas. Se ha demostrado que determinadas medidas higiénico-dietéticas pueden ayudar en el control de la dislipemia; así una reducción del peso y la realización de ejercicio físico mantenido reducen el colesterol y los triglicéridos, elevando el colesterol HDL; mientras que el consumo importante de alcohol puede producir aumento de los triglicéridos, por lo que debe limitarse su consumo. En pacientes que no se consiga el control adecuado con dichas medidas y exista riesgo de complicaciones cardiovasculares deberá valorarse el inicio de tratamiento antilipemiante.

En cuanto a la *tensión arterial*, se recomienda en la población general al menos una toma cada 5 años en sujetos con presión arterial normal. Si existiera una tensión normal-alta, las mediciones deberían ser anuales y si las cifras son elevadas la frecuencia de mediciones dependería del manejo clínico del paciente. En pacientes mentales graves se recomienda, sin embargo, una vigilancia más estrecha de la tensión arterial, con determinaciones semestrales, e incluso más frecuentes si existieran modificaciones en el peso. Si apareciera una tensión elevada se debería remitir a estos pacientes a su médico de atención primaria, con el fin de estimar la necesidad de iniciar un tratamiento antihipertensivo. Se recomienda tratamiento en todo paciente con cifras superiores a 140/90mmHg así como en aquellos pacientes diabéticos o con enfermedad renal crónica y tensiones superiores a 130/80mmHg<sup>137</sup>. En pacientes con elevaciones ligeras a menudo se puede controlar con modificaciones del estilo de vida, como control del peso, aumento de la actividad física, disminución del consumo de alcohol, reducción de la ingesta de sal e incremento del consumo de productos frescos bajos en grasas.

En el tema de la *enfermedad cardiovascular*, Hennekens ha demostrado como una reducción de los factores de riesgo independientes pueden llevar a una disminución de la enfermedad cardiovascular, tal y como se observa en la tabla 16.

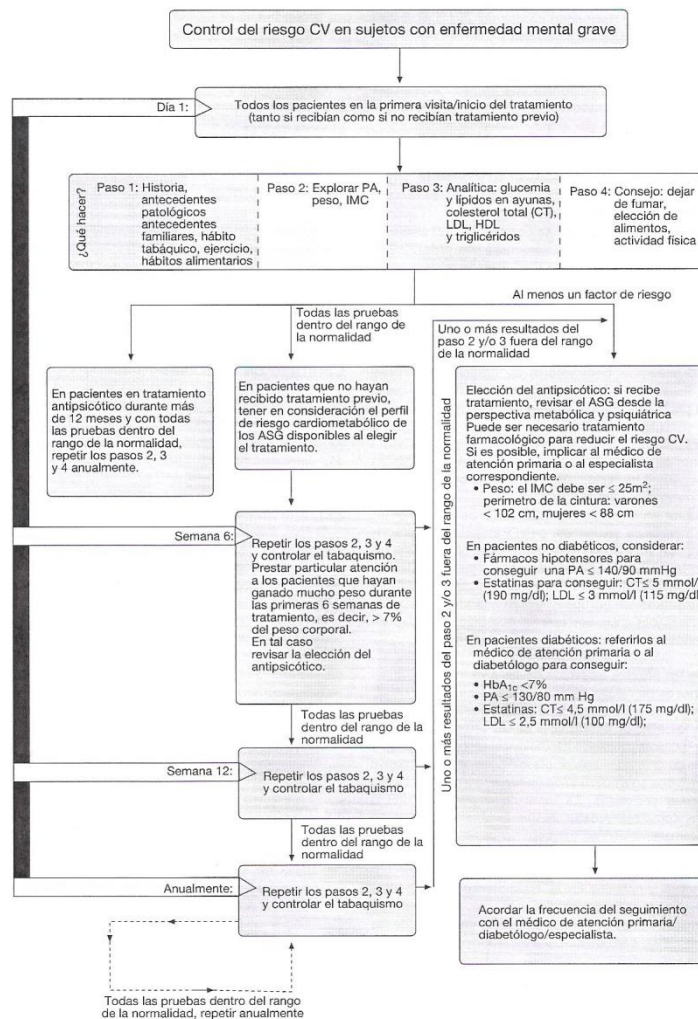
**TABLA 16: Reducción de la ECV en relación a la disminución de los factores de riesgo independientes (Hennekens – 1998)<sup>138</sup>.**

FACTOR DE RIESGO	REDUCCION	RESULTADO
Colesterol sanguíneo	10%	30% en riesgo de EC
Presión arterial alta	6mmHg en PAD	16% en riesgo de EC 42% en riesgo de Ictus
Tabaquismo	Cese	50% en riesgo de EC
Obesidad	4-10kg 1 unidad IMC	27% en riesgo de EC 8% en riesgo de EC

ECV: enfermedad cardiovascular; EC: enfermedad coronaria; PAD: presión arterial diastólica

Es por ello por lo que es recomendable una serie de determinaciones, tanto en la visita basal como en las sucesivas, tal y como se muestra en la figura 5.

**FIGURA 5: Control del riesgo cardiovascular en sujetos con enfermedad mental grave (De Hert y cols. – 2009)<sup>104</sup>.**



En relación con la *hiperprolactinemia*, los riesgos a largo plazo de este efecto secundario nos obligan a valorar el cambio de tratamiento en pacientes con antecedentes familiares de cáncer de mama o endometrio o con niveles de prolactina mantenidos superiores a tres veces los valores normales, si bien todavía no hay un consenso estricto en este sentido. Si la respuesta al antipsicótico empleado es buena y el aumento de prolactina no es significativo ni sintomático se podría mantener el tratamiento, con realización de controles periódicos. Si no es así, la opción más lógica sería el cambio a otro antipsicótico. También se ha descrito como beneficioso el uso de antagonistas dopaminérgicos (como cabergolina, bromocriptina, y pergolida) para contrarrestar los efectos del aumento de prolactina<sup>139</sup>. Actualmente, el consenso español de salud física del paciente con esquizofrenia define que deben hacerse determinaciones basales de prolactina en todos los pacientes con antipsicóticos y posteriormente una vez al año, además de valorar la aparición de síntomas asociados.

Considerando el impacto potencial del síndrome metabólico y sus componentes en la morbi-mortalidad de nuestros pacientes, hay una gran necesidad de implantación de programas de psicoeducación que incluyan hábitos alimenticios y de vida saludables para los pacientes con enfermedad mental grave y estos programas deberían ser capaces de una temprana detección de dichos problemas con el fin de iniciar un tratamiento adecuado<sup>140</sup>. Para esto es necesaria la coordinación de diferentes dispositivos asistenciales, tanto de atención especializada como de atención primaria, intentando realizar así un abordaje integral del paciente con enfermedad mental. A menudo los psiquiatras son los profesionales mejor situados para coordinar la valoración y el control del riesgo, pero siempre como parte de un acuerdo de atención conjunta entre los servicios sanitarios generales y los especializados<sup>104</sup>, consiguiendo una adecuada formación y capacitación de todos los profesionales que intervienen en dicho control (lo que significaría una formación adecuada para que el profesional de salud mental pueda llevar a cabo labores médicas básicas y una superación de la reticencia de los profesionales de atención primaria a tratar a personas con enfermedad mental grave, aprendiendo formas eficaces de interactuar y comunicarse con ellas)<sup>21</sup>.

Además, y tal y como hemos comentado con anterioridad, estos pacientes suelen tener un menor acceso a la asistencia médica, por lo que es necesario aumentar la percepción del problema por parte de los profesionales, tanto de salud mental como de

primaria; los pacientes y sus familiares, difundándose adecuadamente la información disponible acerca del aumento de la morbimortalidad por enfermedades físicas en las personas con enfermedad mental grave.

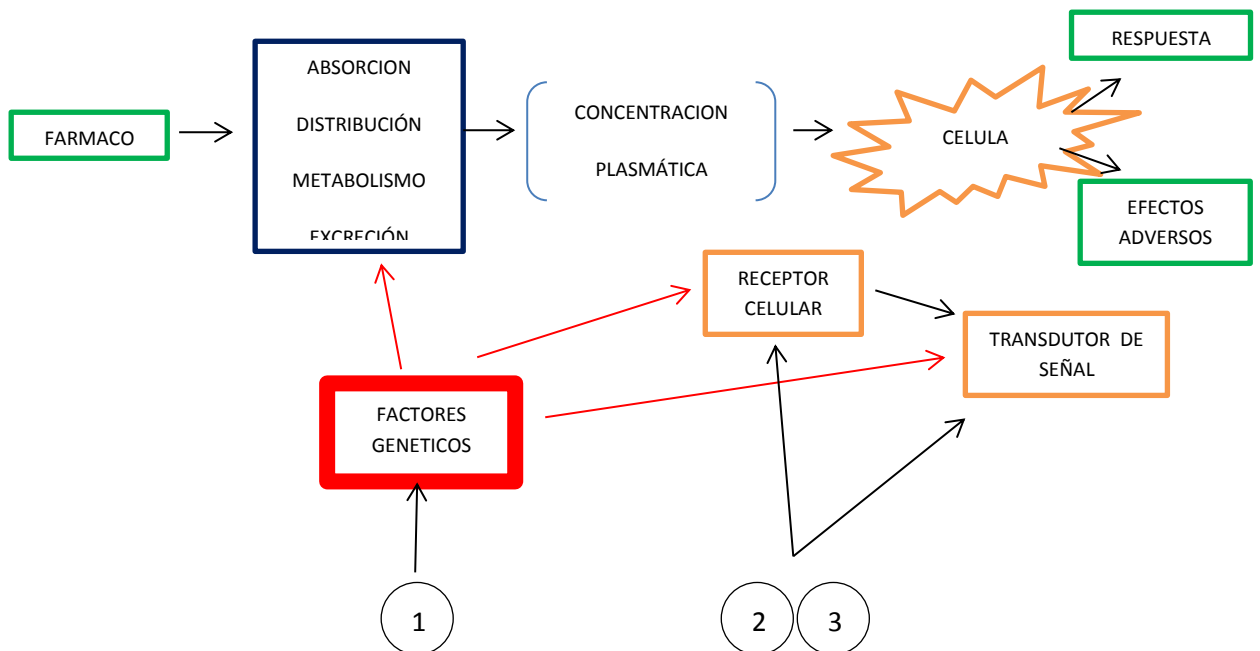
**FARMACOGENETICA Y  
ENFERMEDAD MENTAL GRAVE**

### 3. FARMACOGENETICA Y ENFERMEDAD MENTAL GRAVE

La farmacogenética estudia la influencia de los factores genéticos sobre la actividad de un fármaco, su transporte y su metabolismo<sup>141</sup>.

Tanto en 1996 Eichelbaum y Evert<sup>142</sup>, como posteriormente Lerer y Segman<sup>143</sup> en 2006, sugirieron que la genética, además del medio ambiente y el estado de salud, era una de las causas fundamentales de la variabilidad individual tanto en la respuesta terapéutica como en la presentación de los efectos adversos a los distintos fármacos.

FIGURA 6: Factores genéticos implicados en los efectos de los fármacos



1 – Genes implicados en la activación del fármaco, en la penetración de éste en el sistema nervioso central, en la metabolización y en la velocidad de la eliminación del mismo.

2 – Receptores: Proteínas codificadas por estos genes son dianas directas o indirectas de los fármacos (receptores, vías de señalización, etc). Estos genes son fundamentales para evaluar la eficacia del fármaco en el paciente

3 – Otros genes que sin ser las dianas moleculares de un fármaco o metabolizadores del mismo necesitan ser considerados para valorar posibles efectos adversos del tratamiento (por ejemplo: transductores de señal)



Así, desde mediados de los 90, el campo de la farmacogenética ha ofrecido la posibilidad de proporcionar unos marcadores biológicos inmutables (variantes de la secuencia del DNA) que podría ser predictivos tanto de la respuesta positiva al tratamiento como de los posibles efectos adversos que podría llegar a desarrollar un determinado paciente, lo que podría permitir la selección del fármaco adecuado, que maximizara la respuesta terapéutica y minimizara los efectos indeseables.

Hay que tener en cuenta que la investigación farmacogenética esta frecuentemente limitada a pequeñas muestras, por lo que muchos de estos estudios no han sido capaces de proporcionar resultados convincentes. En efecto, estos pequeños tamaños muestrales suponen un obstáculo en la búsqueda de biomarcadores que requieren una gran sensibilidad y especificidad para la predicción clínica individual. Todo esto ha dado lugar a una amplia cantidad de genes candidatos, creando una impresión de resultados muy dispersos y poco replicados en los diferentes estudios<sup>144</sup>.

Sin embargo, recientemente, una serie de hallazgos coincidentes en diferentes laboratorios han empezado a centrar el foco de atención de los investigadores en unos pocos genes relacionados con la serotonina y la dopamina.

Existen distintos efectos secundarios de los antipsicóticos que han sido estudiados, algunos de forma más exhaustiva, como la discinesia tardía, el aumento de peso y el síndrome metabólico, y otros sobre los que hay menos estudios, como son la agranulocitosis, el síndrome neuroléptico maligno y otras reacciones adversas de los neurolépticos.

- Discinesia tardía:

El mecanismo subyacente al desarrollo de las discinesias es hoy en día poco conocido, habiéndose propuesto la supersensibilidad de los receptores de dopamina, cambios de otros neurotransmisores y/o alteraciones en la protección de los antioxidantes. Se asume que los efectos extrapiramidales y la discinesia tardía se asocian directamente con el incremento de la dosis y los niveles plasmáticos de los fármacos, que pueden exacerbar los mecanismos patofisiológicos.

Existen varios genes candidatos (COMT, CYP1A2, CYP3A4, D2, D3, 5-HT2A, 5-HT2C, ...), que se han localizado como posibles responsables, si bien no hay ningún estudio totalmente concluyente al respecto<sup>145,146,147</sup>.

Uno de los genes más estudiados en su interacción con los fármacos es el gen del CYP2D6. Este gen está relacionado con el metabolismo de aproximadamente 100 fármacos, incluyendo b-bloqueadores, antiarrítmicos, antidepresivos, neurolépticos y agentes opioides<sup>148</sup>.

La actividad del CYP2D6 oscila considerablemente dentro de una misma población e incluye metabolizadores ultrarrápidos (UM), metabolizadores rápidos (EM), metabolizadores intermedios (IM) y metabolizadores lentos (PM). Hay una considerable variabilidad en la distribución de los alelos del gen del CYP2D6 entre los diferentes grupos étnicos, lo que resulta en porcentajes variables de PM, IM, EM y UM en una población dada. Se han detectado frecuencias de UM entre el 20% y el 29% en algunas poblaciones africanas, entre el 7% y el 10% de españoles, el 2% de mestizos y un 1% de caucásicos<sup>149</sup>.

Hasta la fecha se han descubierto 74 variantes alélicas y una serie de subvariantes del gen del CYP2D6. Entre estos se encuentran alelos funcionantes, alelos con la función reducida y otros con función nula (no funcional), lo que supone una amplia gama de variabilidad en la actividad enzimática. Estos últimos (los no funcionantes) son los responsables del fenotipo PM cuando se presentan como homocigotos o heterocigotos, siendo de gran importancia clínica, ya que a menudo causa alteración en el aclaramiento del fármaco y en la respuesta farmacológica. Entre las variantes más importantes destacan: CYP2D6 \* 2, \* 3, \* 4, \* 5, \* 10, \* 17 y \* 41<sup>150</sup>.

Por otro lado, el gen del CYP2D6 está sujeto a variaciones del número de copias que se asocian a menudo con el fenotipo de metabolizadores ultrarrápidos (UM), encontrándose descensos notables en las concentraciones de algunos fármacos como tramadol, venlafaxina,...<sup>151</sup>

Así, la consecuencia clínica del polimorfismo del gen del CYP2D6 puede ser la aparición de reacciones adversas a los medicamentos o de disminución de la respuesta. Los medicamentos más afectados por los polimorfismos del gen del CYP2D6 son

normalmente aquellos en los que representa una vía metabólica importante, tanto en la activación para formar metabolitos activos o de aclaramiento del fármaco.

Como ya se ha comentado, el CYP2D6 desempeña un papel importante en el metabolismo de un gran número de medicamentos, destacando aquellos que actúan en el sistema nervioso central. En los estudios clínicos se ha observado un efecto dosis-gen (es decir, a más cantidad o dosis de gen, mayor efecto en forma de mayor cantidad del producto resultante de ese gen, o lo que es lo mismo, mayor cantidad de ARNm y mayor cantidad de la correspondiente proteína) para algunos antidepresivos tricíclicos, inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS) y antipsicóticos. Sin embargo, las conclusiones sobre las relaciones entre el genotipo CYP2D6 y parkinsonismo y discinesia tardía en los tratamientos con antipsicóticos tradicionales son contradictorias, probablemente a causa del pequeño tamaño de las muestras, el empleo de antipsicóticos con metabolismo del CYP2D6 variable, y la medicación coadyuvante utilizada<sup>152</sup>.

- Ganancia de peso y síndrome metabólico:

Desde hace años se conoce la importancia de los receptores de serotonina e histamina en el control de la conducta alimenticia. Por lo tanto, los genes relacionados con estos sistemas de neurotransmisión fueron candidatos obvios en los estudios farmacogenéticos. Sin embargo, no son los únicos, ya que también se han visto involucrados otros, como los relacionados con los sistemas adrenérgico, dopaminérgico, leptina,...

✓ En relación a los receptores de la serotonina los datos más significativos están en relación con los receptores 5-HT<sub>2C</sub> y 5-HT<sub>2A</sub> y sus diferentes polimorfismos.

Así, en cuanto al gen del receptor del 5-HT<sub>2C</sub>, localizado en la región Xq24<sup>153</sup>, se han localizado diferentes polimorfismos que se han relacionado con un incremento del riesgo de diabetes y obesidad en pacientes sin patología psiquiátrica<sup>154</sup>. Uno de ellos es el -759C/T, en el que el alelo -759C parece contribuir a una mayor obesidad en todos los grupos étnicos<sup>155</sup>. También parece contribuir a niveles superiores de péptico C y mayor riesgo de resistencia a la insulina<sup>156</sup>. Además, parece existir cierto efecto protector frente al incremento del IMC del alelo -759T<sup>157</sup>. En cuanto al

polimorfismo -697G/C, también parece existir cierto efecto protector del alelo -697C frente al incremento del IMC<sup>157</sup>. Otro de los polimorfismos más estudiados es el Cys23Ser. El alelo 23Ser parece contribuir a un mayor riesgo de aumento de IMC, niveles superiores de péptico C y mayor riesgo de resistencia a la insulina<sup>156</sup>. La frecuencia del alelo 23Ser es de aproximadamente 13% en los caucásicos<sup>158</sup>. Los estudios indican que el alelo 23 Ser es más activo que el alelo Cys23<sup>159</sup>.

En relación al 5-HTR2A, los polimorfismos más estudiados en la actualidad son -1438A/G, 102T/C y His452Tyr, si bien por el momento no hay estudios del todo concluyentes, sin haberse relacionado con los niveles plasmáticos de insulina, triglicéridos o colesterol<sup>160</sup>. Si que se ha encontrado que los individuos con el alelo His452 presentan niveles superiores de péptico C. Se calcula una prevalencia de un 7% para el alelo 452Tyr en la población española<sup>161</sup>.

✓ Así mismo, el estudio de los alelos PM \*3 y \*4 del gen del CYP2D6 reveló un incremento de índice de masa corporal en los pacientes que presentaron la variante de riesgo, que fue explicado por un enlentecimiento del metabolismo que podría aumentar las concentraciones de psicofármacos en el organismo y exponer a mayores ganancias de peso. En la población española se calcula un porcentaje de PM para la variable \*4 de entre el 13,8 y el 16,5% y de entre el 0,9 y 1% para la variable \*3<sup>162,163</sup>.

✓ El los estudios referidos al gen de la 5,10-Metilenotetrahidrofolato reductasa (MTHFR) se habla acerca de que una actividad anómala de dicho gen da lugar a un metabolismo aberrante del folato y una hiperhomocistinemia. La metilenotetrahidrofolato reductasa es la encima responsable de la formación de metilenotetrahidrofolato a partir del ácido fólico de la dieta, que permite la transformación de homocisteína a metionina y adenosilmetionina, que es el dador universal para la síntesis proteica y de DNA. Esta alteración en el metabolismo del folato e hiperhomocistinemia se asocia a problemas cardiovasculares y complicaciones metabólicas<sup>164</sup>. En un estudio de Ellingrod y cols. del 2008<sup>165</sup> y corroborado en 2013 por los mismos autores<sup>166</sup> se observó que existe asociación entre la variante 677 C>T (la variante T provoca un aumento en la termolabilidad de la enzima que comporta una reducción de la actividad de un 70% en los individuos homocigotos y de un 30% en los heterocigotos, siendo en la población caucásica la frecuencia de homocigotos mutados

del 10-16%<sup>167</sup>) y un mayor riesgo para el desarrollo de síndrome metabólico en combinación con el empleo de antipsicóticos atípicos, y que el genotipo TT puede dar lugar a mayor riesgo de resistencia a la insulina y obesidad abdominal, lo cual aparece no únicamente en pacientes psicóticos, sino también en controles sanos.

El segundo polimorfismo más frecuente en el gen MTHFR y el cual también parece tener asociación con el Síndrome Metabólico<sup>168,169</sup> es la transición de A>C en la posición 1298 (rs1801131). La variante C también comporta una reducción de la actividad enzimática. La frecuencia de los homocigotos CC es del 12% en población caucásica, similar a la población española<sup>170</sup>. Los individuos que son heterocigotos para estas dos variantes (677T y 1298C) tienen una reducción del 40-50% de la actividad del gen MTHFR y un perfil bioquímico similar al observado en los homocigotos 677T.

✓ También se ha asociado con el síndrome metabólico y la ganancia de peso el gen del neuropéptido Y, en especial su variante rs1468271, habiéndose encontrado correlaciones positivas que lo relacionan especialmente con la hipercolesterolemia<sup>171</sup>, si bien algunos de los estudios esta asociación únicamente la encuentran en el sexo femenino<sup>172</sup>. Es conocido que el neuropéptido Y es un potente estimulador del apetito y que influye en el metabolismo lipídico. Así mismo se sabe que una inyección de neuropéptido Y en hipotálamo da lugar a una hiperfagia pronunciada y que en estados de carencia alimenticia la expresión y liberación de neuropéptido Y es elevada mientras que las de insulina y leptina son bajas, limitando así la capacidad inhibitoria de ambas sustancias sobre el neuropéptido Y<sup>173</sup>. Así mismo, la variante del rs5573 se ha asociado a riesgo de aumento de peso en pacientes en tratamiento con antipsicóticos<sup>174</sup>.

✓ El gen receptor de histamina H1 también se ha asociado con la ganancia de peso en relación con los psicofármacos, en especial sus polimorfismos rs346074 y rs346070, encontrando una asociación significativa entre el aumento del IMC y el haplotipo rs346074-rs346070 en pacientes en los que se empleaban antipsicóticos con alta afinidad por el receptor H1 frente a pacientes en los que se empleaban antipsicóticos con baja afinidad por el receptor H1<sup>175</sup>.

Otros genes en los que se ha estudiado el efecto de los psicofármacos con el aumento de peso y el síndrome metabólico son la variante -2548 del gen codificador de la leptina (LEP), en relación con el incremento del IMC a largo plazo, pero no a corto plazo, en pacientes con un primer episodio<sup>176</sup>; el gen inducido por insulina (INSIG2), en relación con el bloqueo de la síntesis del colesterol intracelular<sup>177</sup>; y el gen receptor de muscarina M3 (CHRM3) en su polimorfismo rs3738435, en relación al desarrollo de diabetes, HbA1c o hiperglicemia<sup>175,175</sup>. Sin embargo los estudios más actuales no han encontrado asociación entre dichos genes y la ganancia de peso o el síndrome metabólico inducida por los psicofármacos.

- Hiperprolactinemia:

No ha sido ampliamente estudiado, si bien existen varios estudios que relacionan el alelo A1 del receptor D2 (DRD2 TaqA1) con el incremento del riesgo de hiperprolactinemia<sup>144, 178, 179</sup>.

Las nuevas tecnologías de genotipado, más baratas y rápidas, han permitido que en la actualidad existan en el mercado algunos test genéticos disponibles para uso comercial y clínico. Estos test, sin embargo, tienen un valor predictivo muy limitado, lo cual no es sorprendente teniendo en cuenta que la respuesta al tratamiento no viene determinada únicamente por factores genéticos, sino también por factores ambientales y clínicos<sup>180</sup>. Aun así esta información podría ser de utilidad en la elección del fármaco y las dosis del mismo, con el fin de conseguir una mejor eficacia y tolerabilidad, con menos efectos secundarios en cada paciente.

Sin embargo, no existe a día de hoy estudios acerca de si el ajuste de dosis de acuerdo con el perfil genético del paciente se traduce en una disminución de efectos secundarios y una mejoría global en la respuesta al tratamiento ni ningún estudio prospectivo que haya demostrado que el empleo de estos tests predictivos influya positivamente en la reducción del tiempo medio de estancia hospitalaria, grado de mejoría de la funcionalidad del paciente,...<sup>181</sup>

# **JUSTIFICACIÓN DEL TRABAJO**

#### **4. JUSTIFICACIÓN DEL TRABAJO**

En los últimos tiempos ha surgido un creciente interés respecto a los problemas de salud física directamente relacionados con la esquizofrenia y otras enfermedades del espectro psicótico y afectivo, a los que además se añadirían los derivados del tratamiento psicofarmacológico con antipsicóticos. Ello ha suscitado múltiples investigaciones acerca de la conveniencia del control de la salud física de estos pacientes, con el fin de minimizar los riesgos metabólicos y cardiovasculares a los que se encuentran expuestos.

Sin embargo, estos estudios se han centrado principalmente en pacientes con primeros episodios esquizofrénicos y, a pesar de que el tratamiento con antipsicóticos atípicos suele ser un tratamiento crónico, han sido estudios generalmente a corto plazo. Esto hace que no se haya abordado en profundidad el seguimiento a largo plazo de los pacientes crónicos en tratamiento de mantenimiento.

Por eso se planteó la realización de un estudio con el fin, por un lado, de valorar, durante un periodo de seguimiento de dos años, la evolución de la salud física en pacientes en tratamiento de mantenimiento con antipsicóticos atípicos a largo plazo y, por otro, de detectar los posibles factores predictores (antropométricos, analíticos y/o genéticos) de riesgo metabólico que permitirían minimizar sus riesgos evolutivos.



# **HIPOTESIS DE TRABAJO Y OBJETIVOS**

## **5. HIPOTESIS DE TRABAJO Y OBJETIVOS**

- Verificar la existencia de parámetros predictores a nivel antropométrico, analítico y genético para la buena/mala evolución del síndrome metabólico en pacientes en tratamiento de mantenimiento con antipsicóticos atípicos.
- 

- Comprobar si existen variantes a nivel genético que contribuyan a la aparición de efectos secundarios a nivel metabólico y hormonal en los pacientes con antipsicóticos atípicos.
- Valorar si los pacientes pueden verse beneficiados de la introducción de información sobre la enfermedad y los efectos de eficacia y tolerancia de los tratamientos y de educación para la salud en forma de programas psicoeducativos, viendo si esto influye en los hábitos de vida del paciente y en una mejora de los parámetros a largo plazo del síndrome metabólico.

# **MATERIAL Y MÉTODO**

## **6. MATERIAL Y MÉTODO**

Se trata de un estudio naturalístico, prospectivo, con un seguimiento de 24 meses, a lo largo de 4 años, que se llevó a cabo con pacientes del Hospital de Día de Psiquiatría del Hospital Clínico Universitario de Valladolid.

El protocolo del estudio fue aprobado por el Comité de Investigación del Hospital Clínico Universitario de Valladolid, y realizado de acuerdo a la Declaración de Helsinki.

### **6.1 Metodología de la recogida de datos**

Los pacientes seleccionados para el estudio procedían de dicho hospital de día, debiendo cumplir para su inclusión en el estudio los siguientes criterios:

1. Pacientes de ambos sexos mayores de 18 años
2. Pacientes diagnosticados, según DSM-IV-TR, de esquizofrenia, trastorno esquizoafectivo o trastorno bipolar en tratamiento con un antipsicótico atípico, no permitiéndose el empleo de dos antipsicóticos salvo:
  - a. El empleo de un antipsicótico atípico junto con un antipsicótico clásico a dosis bajas cuando este se emplea como coadyuvante (por ejemplo como hipnótico).
  - b. El empleo de un antipsicótico atípico depot junto con un antipsicótico oral (típico o atípico) a dosis bajas, cuando el oral se emplea como coadyuvante del depot (por ejemplo como hipnótico).
3. Consentimiento informado por escrito

Se recogieron variables sociodemográficas y clínicas, a través de información proporcionada por los propios pacientes, la historia clínica, un cuestionario “ad hoc” y la exploración psicopatológica.

En la visita basal y cada visita de seguimiento se recogieron datos de exploración física (peso, talla, IMC, TA, frecuencia cardiaca y perímetro abdominal); analíticos (con determinación de glucemia, colesterol total, colesterol HDL, colesterol LDL, triglicéridos, ácido úrico, proteínas totales, GOT, GPT, GGT, fosfatasa alcalina, bilirrubina, sodio, potasio, cloruros, T<sub>3</sub> libre, T<sub>3</sub> total, T<sub>4</sub> libre, T<sub>4</sub> total, TSH y prolactina) y del tratamiento que tomaba en ese momento, así como si había aparecido

algún acontecimiento importante desde la última visita. En visita basal y última visita además se pasaron cuestionarios de Cuestionario Calidad de Vida – Quality of Live (QOL)<sup>182</sup> y de Actitud hacia la Medicación – Drug Attitude Inventory (DAI-10)<sup>183</sup> (tabla 17).

**TABLA 17: Planograma de recogida de datos**

	BASAL	3 MESES	6 MESES	12 MESES	18 MESES	24 MESES
DATOS SOCIODEMOGRAFICOS	X					
HÁBITOS DE SALUD	X	X	X	X	X	X
DIAGNÓSTICO SEGÚN DSM-IV-TR	X					
ANTECEDENTES PERSONALES Y FAMILIARES DE FACTORES DE RIESGO CARDIOVASCULAR	X					
EXPLORACIÓN FÍSICA	X	X	X	X	X	X
SISTEMÁTICO DE SANGRE y BIOQUÍMICA HEMÁTICA	X	X	X	X	X	X
PERFIL HORMONAL	X	X	X	X	X	X
ESCALAS QOL <sup>182</sup> y DAI-10 <sup>183</sup>	X					X
TRATAMIENTO ANTIPSICÓTICO Y OTROS TRATAMIENTOS CONCOMITANTES	X	X	X	X	X	X
CONTINUACIÓN DEL PACIENTE EN EL ESTUDIO Y SITUACIÓN LABORAL		X	X	X	X	X
ACONTECIMIENTOS SOMÁTICOS IMPORTANTES		X	X	X	X	X

Además, a lo largo del estudio se recogió una muestra de sangre venosa periférica para un genotipado del ADN, obteniéndose ADN genómico de alto peso molecular a partir de sangre periférica con el fin de estudiar los siguientes polimorfismos:

- 5-HTR2A His452Tyr
- 5-HTR2A -1438A/G
- 5-HTR2C Cys23Ser
- 5-HTR2C -759C/T
- NPY rs5573
- MTHFR rs1801131
- DRD2 rs6277 (257CT)
- CYP66 G1934A

Los fármacos estudiados fueron los antipsicóticos atípicos en monoterapia, aceptándose como coadyuvante los antipsicóticos clásicos (oral y depot) a baja dosis, así como antipsicóticos atípicos orales a dosis bajas. Como medicación concomitante se aceptó el empleo de eutimizantes, benzodiazepinas, hipnóticos, antiparkinsonianos y antidepresivos.

En el momento del reclutamiento y firma del consentimiento se explicó a los pacientes y, en caso necesario a sus familiares y/o tutores legales, la naturaleza del estudio, recordándoles que en cualquier momento, si así lo deseaban, podían abandonarlo, sin que ello afectara en ningún modo a su tratamiento.

## 6.2 Programas Psicoeducativos

Durante su estancia en el hospital de día, la mayor parte de los pacientes fueron introducidos a programas de psicoeducación, tanto a nivel individual como familiar, bien para esquizofrénicos o bien para bipolares, con el fin de buscar un abordaje terapéutico intensivo, multidisciplinar, con un enfoque integral.

La psicoeducación puede ser definida como la provisión de información y educación al usuario de un servicio con una enfermedad mental severa en áreas como el diagnóstico, su tratamiento, recursos apropiados, pronóstico, estrategias comunes de afrontamiento y sus derechos, aportando información acerca de la enfermedad y el soporte a los familiares y enfermos de una forma estructurada<sup>184</sup>.

El objetivo general de la psicoeducación es reducir el número de recaídas del paciente y facilitarle un mejor manejo de la enfermedad, tratando el tema de la aceptación del diagnóstico, la detección precoz de nuevos episodios, el manejo de síntomas y la adherencia al tratamiento farmacológico<sup>185</sup>, pudiendo dividir los objetivos en tres niveles:

- Objetivos de 1er nivel:
  - Conciencia de enfermedad
  - Detección precoz de los síntomas prodrómicos
  - Cumplimiento terapéutico
- Objetivos de 2º nivel
  - Control del estrés
  - Evitar el abuso de sustancias
  - Lograr regularidad del estilo de vida
  - Prevenir la conducta suicida
- Objetivos de 3er nivel
  - Incrementar el conocimiento y el afrontamiento de las consecuencias psicosociales de episodios pasados y futuros
  - Mejorar la actividad social e interpersonal entre episodios
  - Afrontamiento de los síntomas residuales subsindrómicos y del deterioro
  - Incremento del bienestar y mejoría de la calidad de vida

De acuerdo con los criterios propuestos por la guía NICE en 2009<sup>186</sup>, la psicoeducación es una técnica enfocada a proporcionar información al paciente y que cumple las siguientes características:

- Cualquier programa que incluya una interacción educativa entre el proveedor de información y el usuario o su cuidador y cuyo principal objetivo sea ofrecer información sobre la enfermedad y
- La provisión a los usuarios de los servicio y a sus cuidadores de apoyo y distintas estrategias de manejo de la enfermedad.

#### A. Programa psicoeducativo para pacientes bipolares y familiares

El programa se desarrolla en sesiones semanales para pacientes y familiares por separado de 75 minutos de duración. Se divide en dos módulos:

##### Primer módulo: contenidos teóricos

La duración es de 6 sesiones. El contenido teórico es expuesto utilizando una metodología activa que facilita el dialogo abierto y el entrenamiento en el método de resolución de problemas.

- 1ª sesión: aspectos generales de la enfermedad mental
- 2ª sesión: ¿qué es el trastorno bipolar?
- 3ª sesión: vulnerabilidad y señales de alarma
- 4ª sesión: autocuidado en el trastorno bipolar
- 5ª sesión: la importancia del tratamiento
- 6ª sesión: cumplimentar el cuestionario autoaplicado sobre contenidos teóricos generales y comentar en grupo las respuestas al cuestionario para verificar el grado de conocimientos adquiridos.

##### Segundo módulo: entrenamiento en habilidades de comunicación

Este módulo se realiza a lo largo de tres sesiones. Incluye contenidos teóricos, ejercicios prácticos y un plan de generalización de las habilidades practicadas para realizar fuera del contexto clínico-hospitalario, sobre comunicación, expresión de emociones positivas y negativas y forma adecuada de realizar demandas.



El objetivo que se pretende es mejorar la comunicación familiar y contribuir de este modo a una disminución del clima de tensión que puede producirse en las interacciones familiares.

- 1ª sesión: habilidades de comunicación y expresión de emociones positivas
- 2ª sesión: expresión de emociones negativas
- 3ª sesión: hacer demandas de forma positiva

#### B. Programa psicoeducativo para pacientes esquizofrénicos y familiares

El programa se desarrolla en sesiones semanales para pacientes y familiares por separado de 75 minutos de duración. Se divide en dos módulos:

Primer módulo: contenidos teóricos.

La duración es de 6 sesiones. El contenido teórico es expuesto utilizando una metodología activa que facilita el dialogo abierto y el entrenamiento en el método de resolución de problemas.

- 1ª sesión: aspectos generales de la enfermedad mental
- 2ª sesión ¿que son los trastornos psicóticos? ¿qué es la esquizofrenia?
- 3ª sesión vulnerabilidad y señales de alarma
- 4ª sesión autocuidados en la esquizofrenia y otras psicosis
- 5ª sesión la importancia del tratamiento
- 6ª sesión: cumplimentar el cuestionario autoaplicado sobre contenidos teóricos generales y comentar en grupo las respuestas al cuestionario para verificar el grado de conocimientos adquiridos.

Segundo módulo: entrenamiento en habilidades de comunicación.

Este módulo se realiza a lo largo de tres sesiones. Incluye contenidos teóricos, ejercicios prácticos y un plan de generalización de las habilidades practicadas para realizar fuera del contexto clínico-hospitalario, sobre comunicación, expresión de emociones positivas y negativas y forma adecuada de realizar demandas.

El objetivo que se pretende es mejorar la comunicación familiar y contribuir de este modo a una disminución del clima de tensión que puede producirse en las interacciones familiares.

- 1ª sesión: habilidades de comunicación y expresión de emociones positivas
- 2ª sesión: expresión de emociones negativas
- 3ª sesión: hacer demandas de forma positiva

**DESCRIPCIÓN GENERAL**  
**DE LA MUESTRA**

## 7. DESCRIPCIÓN GENERAL DE LA MUESTRA

### 7.1 Características sociodemográficas y clínicas

La muestra está constituida por 75 pacientes pertenecientes al dispositivo de hospital de día en una situación clínica en el momento de su inclusión en el estudio subaguda y en tratamiento a largo plazo.

El grupo está constituido por 44 hombres y 31 mujeres; con una edad media de 41,63 años y un rango de edad comprendido entre los 22 y los 75 años.

En cuanto al estado civil, 51 pacientes están solteros, 14 casados, 5 separados, 3 viviendo en pareja y 2 viudos; mientras que en la convivencia 40 viven con su familia de origen, 18 con familia propia, 15 solos y 2 en piso tutelado.

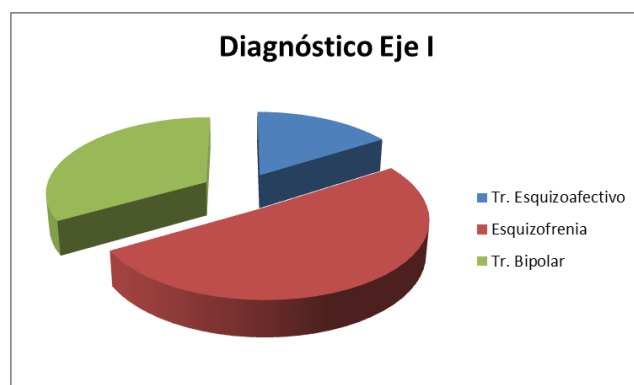
El tiempo medio de escolarización es de 13,19 años; no teniendo estudios 1 paciente, con enseñanza primaria 20, enseñanza secundaria 31, estudios medios 15 y estudios superiores 8 pacientes.

En cuanto a la situación laboral aparecen 19 pacientes en activo, 14 parados, 20 de baja por incapacidad laboral (3 transitoria y 17 permanente), 10 jubilados, 9 que realizan tareas domésticas y 3 estudiantes.

Por diagnóstico, según DSM-IV-TR, de los 75 pacientes, en Eje I (figura 7):

- 38 pacientes cumplen criterios para Esquizofrenia (50,7%)
- 12 pacientes para Trastorno Esquizoafectivo (16,0%)
- 25 pacientes para Trastorno Bipolar (33,3%)

FIGURA 7: Diagnósticos en el Eje I



En Eje II, según DSM-IV-TR (que incluye los diagnósticos de trastornos de personalidad y retraso mental, que a día de hoy, con el empleo del DSM-5, pasarían a ser comorbilidades), los diagnósticos que aparecen son: 66 pacientes sin diagnóstico, 7 con trastorno de la personalidad (2 trastornos esquizotípicos, 2 trastornos obsesivos compulsivos, 2 trastornos no especificados, 1 trastorno por evitación), así como 3 con retraso mental (uno de los cuales compagina retraso mental y trastorno de personalidad).

En cuanto a las enfermedades concomitantes, 47 pacientes no tenían antecedentes somáticos de interés. El resto, 28 pacientes, 37,3%, sí los presentaban, cabiendo destacar enfermedades como HTA (3 casos), diabetes mellitus tipo II (8 casos), dislipemia mixta (12 casos), hiperuricemia (6 casos), hipotiroidismo (3 casos) o alteraciones en la prolactina (4 casos) (figuras 8a y 8c).

En cuanto a antecedentes somáticos familiares, se encontraron antecedentes de patología cardiovascular en 19 pacientes, de alteraciones glucémicas en 12, de dislipemias en 19, de hiperuricemia en 4 y de alteraciones hormonales en 3 (figuras 8b y 8c).

FIGURA 8a: **Antecedentes Somáticos Personales**

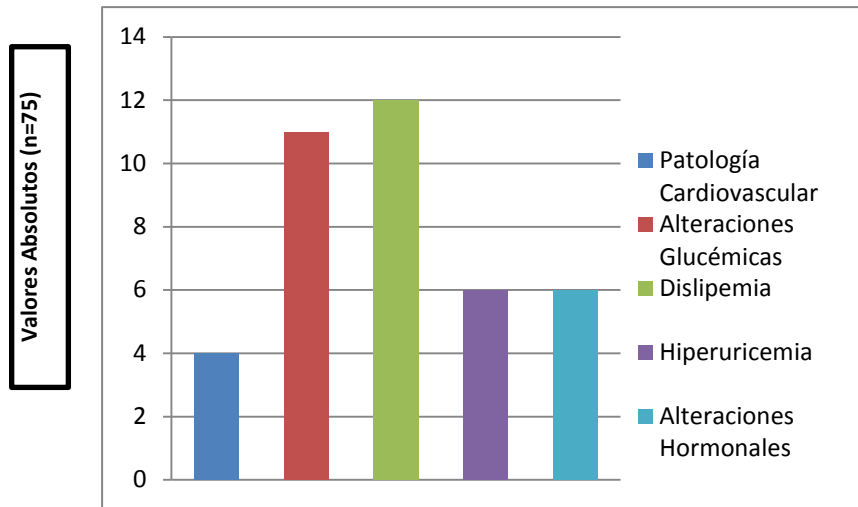


FIGURA 8b: **Antecedentes Somáticos Familiares**

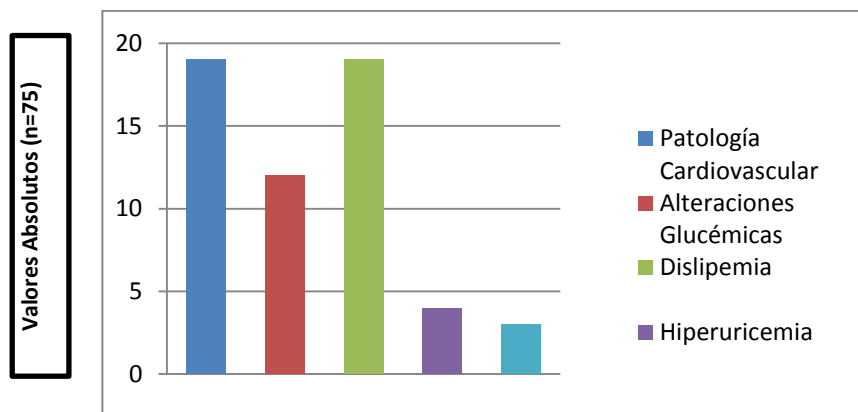
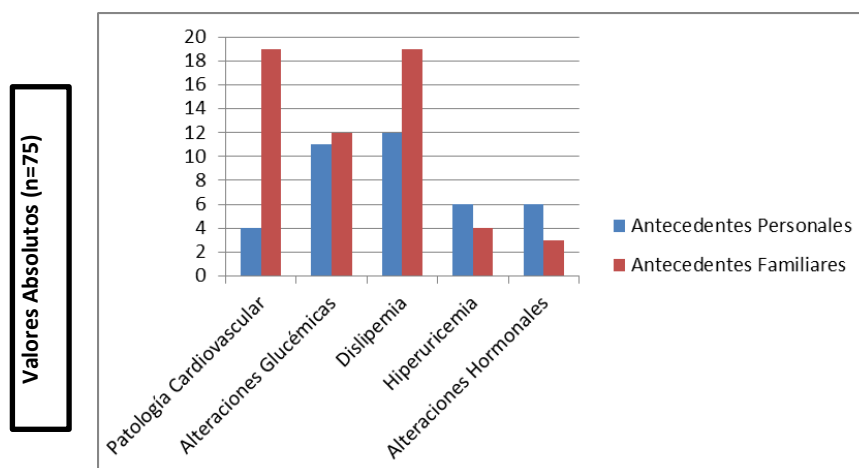
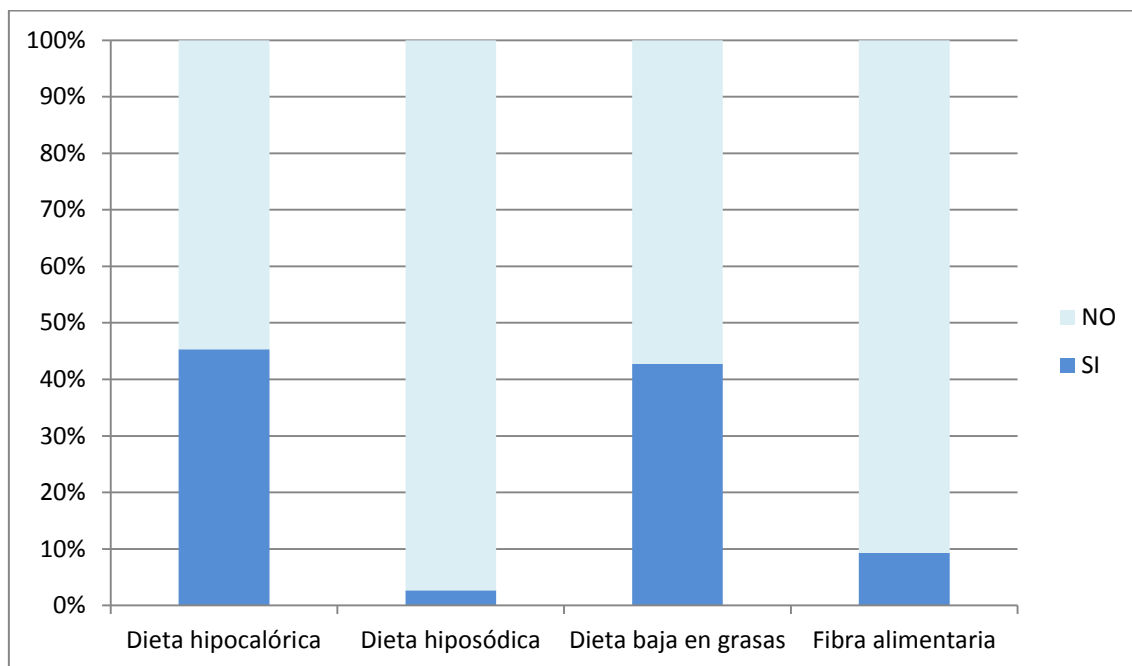


FIGURA 8c: **Antecedentes Somáticos Personales y Familiares**



En cuanto a los hábitos dietéticos, gran parte de los pacientes realizan algún tipo de dietas, como puede observarse en la tabla 23. Las más frecuentemente realizadas eran la dieta hipocalórica (45,3% de la muestra) y la dieta baja en grasas (42,7%) (figura 9)

**FIGURA 9: Porcentaje de pacientes con diferentes hábitos dietéticos al inicio del estudio**



La mayoría de los pacientes de la muestra siguieron un programa específico de educación sanitaria durante su estancia en el hospital de día, tal y como muestra la tabla 18:

**TABLA 18: MUESTRA GENERAL: Educación Sanitaria**

	Frecuencia	Porcentaje
No realizado	11	14,7
Programa psicoeducativo para pacientes con Enfermedad Mental Grave y familiares	64	85,3
Total	75	100,0

En el estudio de la actividad física realizada por los pacientes en el momento de su inclusión se observó (tabla 19) se ve que la mayoría de los pacientes realizaban una actividad entre nula, ligera y mediana (con un porcentaje acumulado entre los tres grupos del 94,7%):

**TABLA 19: MUESTRA GENERAL: Grado de Actividad**

	Frecuencia	Porcentaje
Actividad Nula: cama, sillón, sofá, etc.	27	36,0
Actividad ligera: 45 minutos 3 días a la semana	25	33,3
Actividad mediana: 45 - 60 minutos de 3 a 5 días a la semana	19	25,3
Actividad intensa: 60-120 minutos más de cinco días a la semana	3	4,0
Actividad muy intensa: más de dos horas al día	1	1,3
Total	75	100,0



## 7.2 Método estadístico empleado

Las variables de valoración principales del presente estudio fueron los cambios registrados en los criterios que definen el síndrome metabólico. Para el procedimiento estadístico se utilizaron pruebas paramétricas en la mayoría de las ocasiones, con el empleo del programa SPSS. El nivel de significación se estableció en  $p < 0.05$  para todas las pruebas.

Como pruebas más relevantes se pueden resaltar:

- El objetivo es intentar estudiar el mayor número posible de pacientes a los 24 meses, a los que se les aplicara el método de casos observados (OC).
- En aquellos casos en los que el seguimiento no se encuentre completo se empleó la metodología de la última observación realizada (LOCF).
- Se valoró la significación estadística de los cambios entre visitas a nivel cualitativo (aparición o desaparición de alteraciones) en cada uno de los criterios diagnósticos del síndrome metabólico en los pacientes tratados con diferentes antipsicóticos, empleando para ello la prueba de  $X^2$ .
- Se valoró, asimismo, la significación estadística de los cambios entre visitas a nivel cuantitativo de esas mismas variables en los porcentajes de valores analíticos en los pacientes en tratamiento con diferentes fármacos por medio de la t de Student para datos apareados siempre que sea posible, o el empleo de pruebas no paramétricas en caso necesario.
- Se emplearon test de regresión multivariante con el fin de buscar los factores predictivos de la evolución del síndrome metabólico, empleando como variables dependientes la evolución del síndrome metabólico a dos años y como variables independientes diferentes parámetros analíticos, físicos y hormonales.
- Se compararon mediante la t de Student para datos apareados los cambios a nivel de la prolactina a lo largo del seguimiento, así como su relación con los diferentes antipsicóticos empleados, con el empleo de pruebas no paramétricas en caso necesario.
- Se compararon mediante t de Student los cambios metabólicos entre los sujetos caracterizados por ser portadores de las variantes genéticas de riesgo respecto de los portadores de los polimorfismos protectores o neutrales.

A lo largo de la exposición de los resultados se detallara el método específico empleado en los casos en que se considere conveniente.

### **7.3 Parámetros objeto de estudio a lo largo del seguimiento: Visita Basal**

Los parámetros analizados, tanto en la visita basal como en el resto de las visitas del estudio (mes 3, 6, 12, 18 y 24) fueron:

- hábitos de salud: tabaco, alcohol y otros tóxicos
- datos de la exploración física relevantes en relación con el síndrome metabólico
- datos bioquímicos y hormonales relevantes en relación con el síndrome metabólico
- variaciones del tratamiento antipsicótico prescrito a lo largo de la evolución
- tratamientos concomitantes

A continuación se reflejan los datos de la muestra general en la Visita Basal:

#### **A. Hábitos de Salud**

En cuanto a consumo de tóxicos se analizaron las conductas de salud en relación con el consumo de tabaco, alcohol y otro tóxicos:

- Tabaco: los datos recogidos de la muestra constatan la existencia de un total de 33 pacientes no fumadores (44%), 8 ex fumadores (10.7%) y 34 fumadores (45.3%).

Dentro de los fumadores la media de cigarrillos/día es de 22,55; con un rango comprendido entre los 5 y los 60 cigarrillos/día.

- Alcohol: Se recogieron un total de 49 pacientes (65.3%) que no consumían alcohol frente a 18 (24%) que si lo consumían y 8 ex consumidores (10.7%).

El tipo de alcohol consumido predominantemente era licores (9 casos), vino (6casos) y cerveza (6 casos), existiendo casos de consumo de más de un tipo de alcohol.

- Otros tóxicos: 13 de los pacientes (17.3%) realizaron consumo de otros tóxicos, frente a 58 (77.3%) que no consumieron y 4 ex consumidores (5.3%).

El consumo mayoritario fue de cannabis (12) seguido de cocaína (5), habiendo un paciente que además también consumió sedantes y drogas de diseño.

El patrón de consumo fue esencialmente esporádico, salvo en el cannabis (50% esporádico y 50% diario).

## B. Datos de Exploración Física

Fueron evaluados a lo largo de todo el estudio los parámetros de exploración física que se exponen, con sus valores en la visita basal, en la tabla 20:

**TABLA 20: VISITA BASAL: Exploración Física**

	N	Mínimo	Máximo	Media	Desv. Estándar
Peso	75	46,00	134,90	80,4523	16,75899
Talla	75	147,00	187,00	169,1333	8,68998
Perímetro Abdominal	75	70,00	136,00	98,1867	14,36653
IMC	75	16,90	44,40	28,1235	5,47762
PAS	75	75,00	150,00	111,7733	16,37035
PAD	75	41,00	95,00	66,9600	10,27519
Pulso	75	46,00	111,00	79,9200	13,86300

## C. Datos Analíticos

Así mismo se evaluaron, en cada una de las visitas del protocolo de seguimiento, los parámetros analíticos. En las tablas 21 y 22 se exponen los valores más significativos del perfil metabólico y hormonal de la visita basal.

**TABLA 21: VISITA BASAL: Perfil Metabólico**

	N	Mínimo	Máximo	Media	Desv. Estándar
Glucosa en ayunas	75	69,00	173,00	96,4133	16,09272
Colesterol Total	75	128,00	444,00	199,5467	45,25134
CLDL	74	62,00	259,00	123,0459	34,60152
CHDL	74	20,00	80,00	46,7838	12,71421
Triglicéridos	75	42,00	450,00	144,8667	93,11433
Ácido Úrico	75	2,30	9,40	5,1107	1,37148
Sodio	75	125,00	197,00	141,2533	7,18311
Potasio	75	3,60	5,00	4,3120	,27458
Cloruros	75	90,00	110,90	105,0853	3,18135
PT	75	6,00	8,90	6,9080	,50344
GOT	75	10,00	65,00	20,9200	9,73814
GPT	75	8,00	170,00	27,6133	28,63040
GGT	75	11,00	271,00	32,9867	33,45893
Fosfatasa Alcalina	75	39,00	123,00	67,5467	17,18523
Bilirrubina Total	75	,20	2,10	,4741	,28714
Bilirrubina Directa	4	,00	,36	,2125	,15174
Bilirrubina Indirecta	3	,96	1,74	1,2500	,42673

**TABLA 22: VISITA BASAL: Perfil Hormonal**

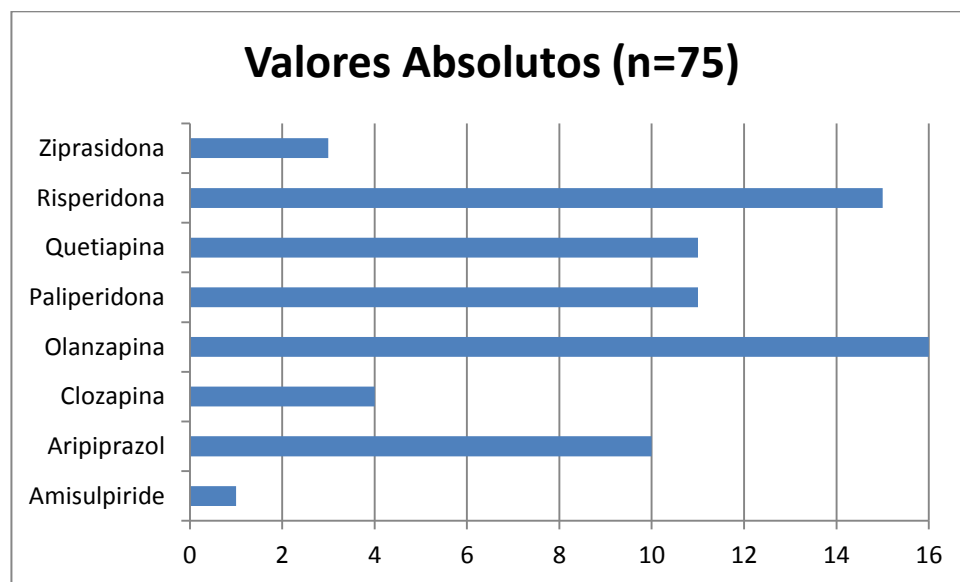
	N	Mínimo	Máximo	Media	Desv. Estándar
T3 total	73	,46	1,73	,9934	,24369
T3 libre	73	1,39	20,65	2,8745	2,17567
T4 total	73	2,94	15,38	7,4050	2,01037
T4 libre	73	,07	3,30	1,1509	,40573
TSH	73	,01	10,40	2,5755	1,55557
PRL	73	1,21	108,83	22,7741	19,47533

#### D. Tratamiento Antipsicótico

De los 75 pacientes incluidos en el estudio, 71 pacientes (94,67%) recibieron tratamiento antipsicótico atípico oral mientras que 4 (5,33%) recibieron risperidona inyectable de larga duración en monoterapia.

El tratamiento antipsicótico atípico oral se distribuyó de la manera expuesta en la figura 10:

**FIGURA 10: VISITA BASAL: Distribución del Tratamiento Antipsicótico Atípico**



El antipsicótico atípico oral más utilizado fue la olanzapina (16 pacientes), seguido de risperidona oral (15), paliperidona (11), quetiapina (11) y aripiprazol (10). Además, 4 pacientes fueron tratados con clozapina, 3 con ziprasidona y 1 con amisulpiride.

La tabla 23 recoge las dosis medias utilizadas para los antipsicóticos atípicos orales.

**TABLA 23: VISITA BASAL: Dosis medias de tratamiento antipsicótico oral**

	N	Mínimo	Máximo	Media	Desv. Estándar
Amisulpiride	1	800,00	800,00	<b>800,0000</b>	.
Aripiprazol	10	10,00	30,00	<b>18,5000</b>	7,47217
Clozapina	4	200,00	600,00	<b>393,7500</b>	166,30168
Olanzapina	16	5,00	30,00	<b>16,5625</b>	7,46520
Paliperidona	11	3,00	12,00	<b>7,3636</b>	3,10718
Quetiapina	11	200,00	900,00	<b>436,3636</b>	233,54968
Risperidona	15	1,00	6,00	<b>2,4667</b>	1,54072
Ziprasidona	3	40,00	240,00	<b>113,3333</b>	110,15141

En total 19 de los pacientes recibieron risperidona inyectable de larga duración (25,3% de la muestra), con una dosis media de 71.71 y un rango de 25 a 150 mg. De ellos 4 pacientes, como ya se ha indicado, lo recibieron en monoterapia y 15 en combinación con antipsicóticos orales a dosis bajas (empleo del antipsicótico oral como coadyuvante del depot). De los 15 pacientes en los que se empleó combinación de antipsicóticos 13 fueron con un antipsicótico atípico (4 con aripiprazol, 3 con risperidona, 2 con quetiapina, 1 con clozapina, 1 con olanzapina, 1 con paliperidona y 1 con ziprasidona), 1 con levomepromazina y aripiprazol y otro con haloperidol y paliperidona, siempre por vía oral. El haloperidol por vía oral fue empleado, además, en otros 3 pacientes en combinación con antipsicóticos atípicos orales como coadyuvante.

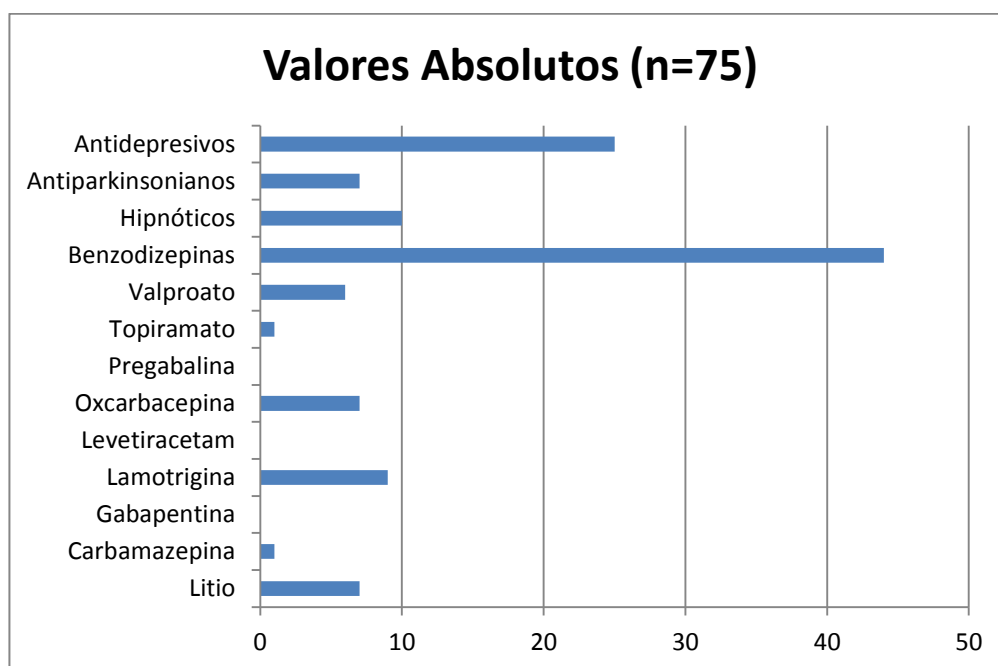
Por lo tanto, el tratamiento antipsicótico típico oral coadyuvante fue empleado en 5 pacientes (4 de ellos con haloperidol y 1 con levomepromazina)

Debido al escaso número de pacientes en cada grupo de tratamiento, y teniendo en cuenta que el principio activo de risperidona oral, paliperidona y risperidona inyectable es homogéneo, se decidió hacer un grupo de estudio con los pacientes que tenían esos tratamientos. Según esta premisa, en la Visita Basal hay 40 pacientes con este grupo de tratamiento (53,3%)

### E. Otros Tratamientos

En cuanto a otros tratamientos coadyuvantes, se distribuyeron tal y como se observa en la figura 11, en la que se observa el predominio de la asociación con benzodiacepinas de efecto ansiolítico y antidepresivos, así como un escaso empleo de antiparkinsonianos:

FIGURA 11: VISITA BASAL: Tratamiento Coadyuvante



Con respecto al litio, debemos señalar que al inicio del estudio había 7 pacientes con litio a dosis de entre 800 y 1200mg/día (media 970mg/día) junto con:

- 3 de ellos en tratamiento concomitante con olanzapina (dosis media 20mg/día)
- 2 en tratamiento con quetiapina (dosis media 500mg/día)
- 2 con risperidona oral (dosis media 2mg/día)

La media de peso de estos pacientes fue de 75,43kg (DS 13,77); el IMC de 28,57 (DS 5,43) y el perímetro abdominal de 97,57cm (DS 13,94). Al estudiar por sexos, las mujeres presentaban una media de perímetro abdominal de 91,60cm (DS 15,44), lo cual está por encima de los valores de normalidad (88cm), pero hay que tener en cuenta que tan solo tenemos 5 pacientes en esta muestra.

## F. Cuestionarios de Calidad de Vida y Actitud ante la Medicación

En cuanto a los cuestionarios pasados en Visita Basal, en la escala Quality of Life (QOL), que se pasó a un total de 66 pacientes, se obtuvo una Media de 74,98 puntos (DS 10,27), mientras que en la escala Drug Attitude Inventory (DAI-10), pasada a 67 pacientes, se obtuvo una Media de 15,16 puntos (DS 2,83).



# **RESULTADOS**

## **8. RESULTADOS**

### **Parámetros objeto de estudio a lo largo del seguimiento: Visitas de Seguimiento**

Se realizaron 5 visitas de seguimiento (a los 3, 6, 12, 18 y 24 meses). Con el fin de evitar un acúmulo de datos poco clarificador expondremos únicamente los datos obtenidos en las III (mes 12) y V (mes 24).

Los datos del resto de las visitas (I, II y IV) se pueden consultar en el Anexo 12.4: Resultados de Visitas de Seguimiento I, II y IV.

#### **8.1 Visita de Seguimiento III (mes 12)**

En la visita de los 12 meses se mantenían bajo control 65 de los 75 de la Visita Basal. Las razones de discontinuación fueron pérdida de seguimiento en 3 de los casos e incumplimiento de protocolo (al dejar de cumplir el criterio 2 referente al tratamiento con antipsicóticos atípicos de los Criterios de Inclusión: “pacientes en tratamiento con un antipsicótico atípico, no permitiéndose el empleo de dos antipsicóticos salvo empleo de un antipsicótico atípico junto con un antipsicótico clásico a dosis bajas cuando este se emplea como coadyuvante o empleo de un antipsicótico atípico depot junto con un antipsicótico oral (típico o atípico) a dosis bajas, cuando el oral se emplea como coadyuvante del depot”) en los 7 restantes.

##### **A. Hábitos de Salud**

No hay una variación significativa en el patrón de los tóxicos, habiendo un 32 pacientes fumadores (49,2%), 14 pacientes bebedores (21,5%, licores y cerveza por igual) y 12 pacientes que consumían otros tóxicos (18,5%), cannabis principalmente (11 pacientes).

##### **B. Datos de Exploración Física**

No se apreciaron diferencias significativas con la Visita Basal. Los datos se expondrán con los datos de la Visita de Seguimiento V.

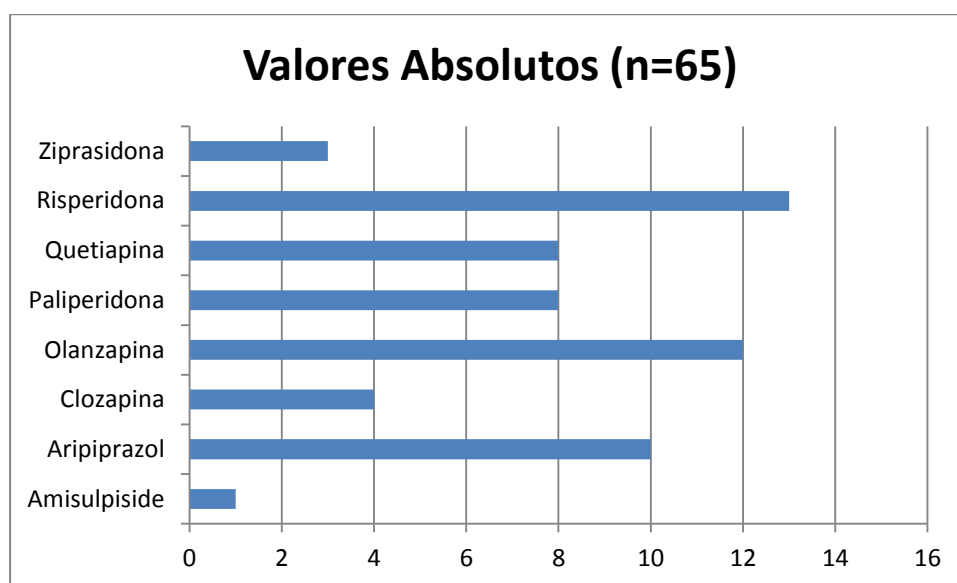
### C. Datos Analíticos

Las diferencias en cuanto al perfil metabólico y hormonal tampoco fueron significativas. Los datos se expondrán de forma conjunta con la Visita de Seguimiento V.

### D. Tratamiento Antipsicótico

En la distribución del tratamiento antipsicótico atípico oral lo más llamativo fue la disminución del número de pacientes tratados con olanzapina (de 16 pacientes a 12) y paliperidona (de 11 pacientes a 8) de la Visita Basal a la actual, siendo destacable que la pérdida de estos pacientes se produjo, principalmente en los últimos 6 meses (figura 12)

**FIGURA 12: VISITA SEGUIMIENTO III (mes 12): Distribución del Tratamiento Antipsicótico Atípico Oral**



Las dosis medias de tratamiento empleadas se muestran en la tabla 24:

**TABLA 24: VISITA SEGUIMIENTO III (mes 12): Dosis medias de tratamiento antipsicótico oral**

	N	Mínimo	Máximo	Media	Desv. Estándar
Amisulpiride	1	800,00	800,00	<b>800,0000</b>	.
Aripiprazol	10	10,00	30,00	<b>17,0000</b>	7,88811
Clozapina	4	200,00	600,00	<b>393,7500</b>	166,30168
Olanzapina	12	5,00	30,00	<b>16,2500</b>	7,11113
Paliperidona	8	3,00	12,00	<b>7,5000</b>	2,77746
Quetiapina	8	200,00	1050,00	<b>381,2500</b>	302,29775
Risperidona	13	1,00	6,00	<b>3,0385</b>	2,00480
Ziprasidona	3	40,00	240,00	<b>133,3333</b>	100,66446

Hubo 18 pacientes (25,7%) en tratamiento con risperidona inyectable de larga duración (dosis media de 67.36 y rango de 25 a 150 mg), 6 en monoterapia (2 más que en la Visita Basal), 10 en tratamiento asociado con un antipsicótico atípico oral (4 con aripiprazol, 2 con risperidona, 1 con clozapina, 1 con olanzapina y 1 con quetiapina) y 2 con un antipsicótico atípico y típico oral, ambos a dosis bajas (1 paciente con haloperidol + paliperidona y 1 paciente levomepromazina + aripiprazol).

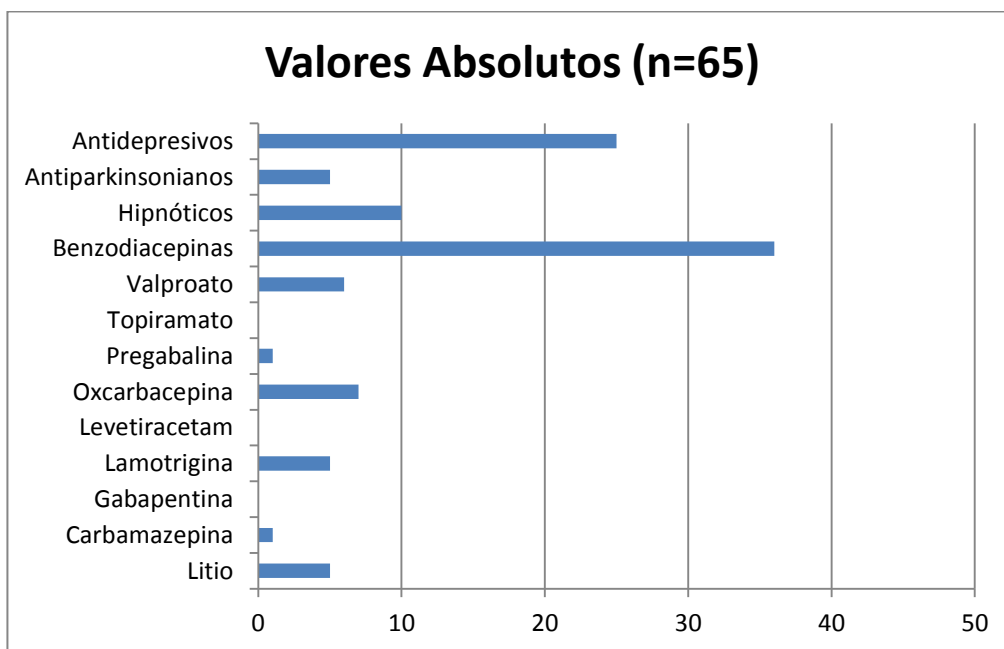
Un 53,8% de los pacientes integraban en esta visita el grupo de estudio risperidona oral/paliperidona/risperidona inyectable (un total de 35 pacientes).

El tratamiento antipsicótico típico oral fue empleado en 7 pacientes, empleándose haloperidol en 6 de ellos y levomepromazina en 1.

#### E. Otros Tratamientos

Los tratamientos coadyuvantes empleados se exponen en la figura 13, sin observarse cambios significativos, salvo en las benzodiazepinas, que disminuyen de 43 a 36 pacientes:

FIGURA 13: VISITA SEGUIMIENTO III (mes 12): Tratamiento Coadyuvante



En cuanto al litio, 5 pacientes permanecían con dicho tratamiento, de nuevo a dosis de entre 800 y 1200mg/día (media 1040mg/día), junto a los siguientes antipsicóticos:

- 2 de ellos en tratamiento concomitante con olanzapina (dosis media 15mg/día)
- 1 en tratamiento con quetiapina a dosis de 300mg/día
- 2 con risperidona oral (dosis media 2mg/día)

La media de peso de estos pacientes fue de 69,80kg (DS 12,74); el IMC de 25,71 (DS 2,59) y el perímetro abdominal de 92,80cm (DS 13,27). Al estudiar por sexos, las mujeres presentaban una media de perímetro abdominal de 92,25cm (DS 15,26), lo cual vuelve a situarse por encima de los valores de normalidad (88cm), pero hay que tener en cuenta que tan solo tenemos 4 pacientes en esta muestra.

## 8.2 Visita de Seguimiento V (mes 24)

En la visita final se mantuvieron en seguimiento 55 de los 61 pacientes de la visita IV (75 pacientes iniciales). Las causas de las discontinuaciones fueron pérdida de seguimiento (8), reagudización de la enfermedad (1) y a petición del paciente (1).

En la exposición de los resultados obtenidos de en la Visita de Seguimiento V en relación con los parámetros objeto de la investigación, se irán haciendo algunas referencias a los cambios observados en dicha visita con respecto a las previas, el empleo de las pruebas estadísticas precisas para dichas comparaciones.

### A. Hábitos de Salud

No ha variado el patrón de consumo de forma estadísticamente significativa. Se contabilizaron un total de 28 pacientes fumadores (50.9%) y 10 pacientes bebedores (18.2%), aunque llama la atención que si bien el consumo de vino se mantiene relativamente estable (4 pacientes en comparación con 6 de la visita basal) el consumo de cerveza y licores ha descendido de forma importante, de 6 que consumían cerveza en visita basal a 3 y de 9 que consumían licores en visita basal a 3. Además, 9 pacientes con perseveraban en el consumo de otros tóxicos (16.4%): cannabis principalmente (9 frente a los 12 de la visita basal), mientras que el consumo de cocaína disminuyó de 5 pacientes en la visita basal a 2 en esta visita

### B. Datos de Exploración Física

La distribución de los parámetros descriptivos de la exploración física no mostraron diferencias significativas con el resto de las visitas, como se expone en la tabla 25, salvo a nivel del perímetro abdominal entre la visita de seguimiento IV (mes 18) y V (mes24), en que se produjo un incremento de medias de 98,16cm (DS=12,68) a 100,16cm (DS 12,13);  $t=-2,746$ ,  $p=0,008$  (t-Student para muestras relacionadas).

**TABLA 25: Variaciones en la exploración física a lo largo del estudio**

	VISITA BASAL MES 0 (N=75)		VISITA III MES 12 (N=65)		VISITA V MES 24 (N=55)	
	Media	Desviación Estándar	Media	Desviación Estándar	Media	Desviación Estándar
Peso	80,45	16,76	81,41	16,49	82,43	16,98
Talla	169,13	8,69	169,91	8,53	168,85	8,42
P. Abdominal	98,19	14,35	98,37	12,85	100,16	12,13
IMC	28,12	5,48	28,14	5,07	28,85	5,16
PAS	111,77	16,37	112,52	17,53	111,71	17,63
PAD	66,96	10,28	67,46	10,60	66,89	9,64
Pulso	79,92	13,86	78,91	12,19	79,56	15,16

### C. Datos Analíticos

No se observaron tampoco diferencias estadística o clínicamente significativas en cuanto al perfil metabólico entre la visita de seguimiento V (mes 24) y el resto de visitas. En la siguiente tabla se recogen los datos de la Visita Basal, Visita III y Visita V.

**TABLA 26: Variaciones en los parámetros metabólicos a lo largo del estudio**

	VISITA BASAL			VISITA III			VISITA V		
	N	Media	Desviación Estándar	N	Media	Desviación Estándar	N	Media	Desviación Estándar
Glucosa	75	96,41	16,09	65	96,51	22,02	55	97,76	17,50
Colesterol T	75	199,57	45,25	65	192,35	34,49	55	202,52	33,57
C-LDL	74	123,05	34,60	64	46,98	13,21	55	48,13	13,46
C-HDL	74	46,78	12,71	64	120,71	27,44	55	125,22	29,93
Triglicéridos	75	144,87	93,11	65	135,92	76,41	55	154,25	118,74
Ac. Úrico	75	5,11	1,37	65	5,27	1,31	55	5,32	1,49
Sodio	75	141,25	7,18	65	140,62	3,46	55	140,56	3,95
Potasio	75	4,31	0,27	65	4,30	0,32	55	4,31	0,30
Cloruros	75	105,09	3,18	65	104,66	3,42	55	103,62	4,19
PT	75	6,9	0,50	65	6,68	0,53	55	6,87	0,42
GOT	75	20,92	9,74	65	21,03	9,63	55	22,73	12,96
GPT	75	27,61	28,63	65	26,51	25,46	55	28,62	24,00
GGT	75	32,99	33,46	65	37,95	56,82	55	33,38	19,87
Fosfatasa Alc	75	67,55	17,18	65	67,25	16,37	55	72,71	21,39
Bilirrubina T	75	0,47	0,29	65	0,48	0,31	55	0,50	0,33
Bilirrubina Dir	4	0,21	0,15	3	0,29	0,09	2	0,31	0,05
Bilirrubina Ind	3	1,25	0,43	3	1,27	0,31	2	1,50	0,52

Sin embargo, a nivel hormonal si se observaron diferencias estadísticamente significativas entre la visita basal y visita de seguimiento V con un incremento de los niveles de prolactina [Visita Basal (M=26,27; DS=21), Visita Seguimiento V

(M=38,08; DS=34,65); t=-2,578; p=0,013] y T<sub>3</sub>total [Visita basal (M=0,99; DS=0,25), Visita Seguimiento V M=1,13; DS=0,34); t=-2,943, p=0,005] (t-Student para muestras relacionadas).

En la siguiente tabla (tabla 27) se recogen los cambios de las visitas más representativas a lo largo del estudio a nivel hormonal:

**TABLA 27: Variaciones en los parámetros hormonales a lo largo del estudio**

	VISITA BASAL			VISITA III			VISITA V		
	N	Media	Desv. Estándar	N	Media	Desv. Estándar	N	Media	Desv. Estándar
T3 total	73	0,99	0,24	63	1,00	0,28	54	<b>1,13*</b>	0,34
T3 libre	73	2,87	2,18	63	2,73	0,59	54	2,99	0,69
T4 total	73	7,40	2,01	63	7,50	2,07	54	7,67	1,84
T4 libre	73	1,15	0,41	63	1,19	0,28	55	1,21	0,35
TSH	73	2,58	1,56	63	2,67	1,44	55	2,74	1,42
PRL	73	22,77	19,48	63	25,19	27,29	55	<b>38,08*</b>	34,65

\*Diferencias estadísticamente significativas entre Visita Basal y Visita de Seguimiento V (p<0,05)

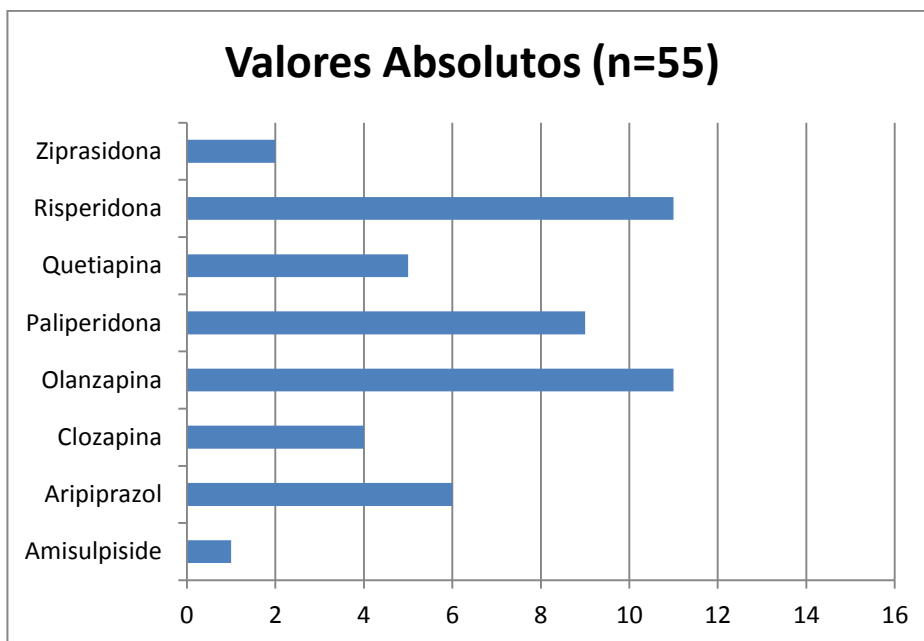
#### D. Tratamiento Antipsicótico

La distribución de los pacientes según el tratamiento antipsicótico atípico oral siguió el siguiente representado en la figura 14.

Los cambios más representativos respecto a la Visita de Seguimiento III fueron aripiprazol (de 10 a 6 pacientes) y quetiapina (de 8 a 5 pacientes). Con respecto a la Visita Basal, los cambios más importantes son aripiprazol (de 10 a 4 pacientes), olanzapina (de 16 a 11 pacientes), quetiapina (de 11 a 5 pacientes) y risperidona (de 15 a 11 pacientes).



**FIGURA 14: VISITA SEGUIMIENTO V (mes 24): Distribución del Tratamiento Antipsicótico Atípico Oral**



Las dosis medias de tratamiento empleadas se especifican en la tabla 28:

**TABLA 28: VISITA SEGUIMIENTO V (mes 24): Dosis medias de tratamiento antipsicótico oral**

	N	Mínimo	Máximo	Media	Desv. Estándar
Amisulpiride	1	800,00	800,00	<b>800,0000</b>	.
Aripiprazol	6	10,00	30,00	<b>15,8333</b>	8,01041
Clozapina	4	200,00	450,00	<b>356,2500</b>	112,50000
Olanzapina	11	5,00	30,00	<b>15,9091</b>	7,35465
Paliperidona	9	3,00	12,00	<b>7,6667</b>	2,64575
Quetiapina	5	200,00	900,00	<b>420,0000</b>	319,37439
Risperidona	11	1,00	6,00	<b>2,7727</b>	1,86231
Ziprasidona	2	120,00	240,00	<b>180,0000</b>	84,85281

Hubo 17 pacientes en tratamiento con risperidona inyectable de larga duración (dosis media de 67.64 y rango de 25 a 150 mg), 6 en monoterapia, 9 en tratamiento asociado con un antipsicótico atípico oral (3 con aripiprazol, 2 con paliperidona, 2 con risperidona, 1 con clozapina y 1 con olanzapina) y 2 con un antipsicótico atípico y

típico oral, ambos a dosis bajas (1 paciente con haloperidol + paliperidona y 1 paciente con levomepromazina + paliperidona). Respecto a la Visita de Seguimiento III (mes 12) ha disminuido en un paciente de los que presentaban tratamiento asociado, y con respecto a la visita basal han disminuido el número de pacientes de 19 a 17, aumentando de 4 a 6 los pacientes en monoterapia.

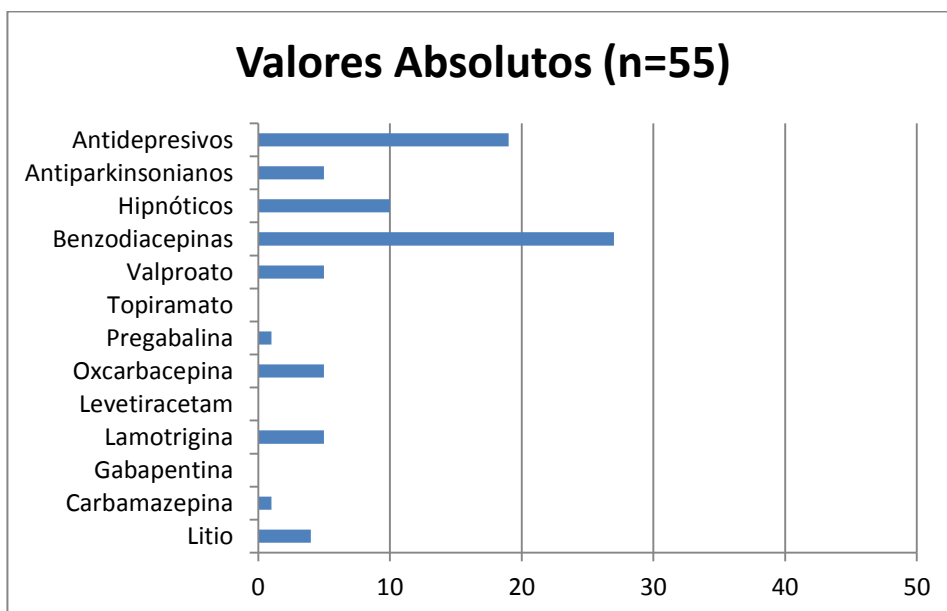
Se mantuvieron 31 pacientes (56,4%) en tratamiento con alguno de los fármacos del grupo de estudio risperidona oral/paliperidona/risperidona inyectable. Son 4 pacientes menos que en la Visita de Seguimiento III. Con respecto a la Visita Basal, la disminución ha sido llamativa (de 40 a 31 pacientes) si bien el porcentaje sobre el total de la muestra se ha mantenido (del 53,3% al 56,4%)

Recibían tratamiento antipsicótico típico oral en esta visita 6 pacientes, (5 con haloperidol y 1 con levomepromazina), habiendo disminuido uno con respecto a la Visita de Seguimiento III (en la que había 7 pacientes), y aumentado 2 con respecto a la Visita Basal (en la que había 4 pacientes).

#### E. Otros Tratamientos

Los tratamientos coadyuvantes utilizados se exponen a continuación (figura 15), siendo lo más significativo que se mantiene la progresiva disminución del número de pacientes con benzodiazepinas en asociación, de 36 en Visita de Seguimiento III a 27 en la actualidad (44 pacientes en la Visita Basal). En cuanto a la asociación con antidepresivos se observa una tendencia decreciente a partir de la Visita de Seguimiento III (mes 12) hasta la última valoración, en la que se constata esa asociación en 19 pacientes frente a los 25 en que la presentaban al inicio del seguimiento.

FIGURA 15: VISITA SEGUIMIENTO V (mes 24): Tratamiento Coadyuvante



Al terminar el seguimiento 4 pacientes permanecían con litio, de nuevo a dosis de entre 800 y 1200mg/día (media 1100mg/día), junto a los siguientes tratamientos:

- 2 de ellos en tratamiento concomitante con olanzapina (dosis media 15mg/día)
- 2 con risperidona oral (dosis media 2mg/día)

La media de peso de estos pacientes fue de 70,63kg (DS 15,39); el IMC de 25,61 (DS 3,07) y el perímetro abdominal de 93,00cm (DS 10,80). Al estudiar por sexos, las mujeres vuelven a presentar un perímetro abdominal por encima de los valores de normalidad, 91,00cm (DS 12,28) pero hay q tener en cuenta que tan solo tenemos 3 pacientes en esta muestra.

Al realizar el análisis estadístico por medio de pruebas no paramétricas (Wilcoxon) las diferencias de peso, IMC y perímetro abdominal encontradas a lo largo de las sucesivas visitas del estudio no fueron significativas, por lo que podemos inferir que el tratamiento concomitante con Litio no interfirió significativamente en la evolución de estos parámetros (peso, IMC y perímetro abdominal) en nuestros pacientes.

El análisis del resto de los tratamientos coadyuvantes se expone en el Anexo 11.5: Análisis de los tratamientos coadyuvantes

#### F. Cuestionarios de Calidad de Vida y Actitud ante la Medicación

En Visita de Seguimiento V se volvieron a administrar los cuestionarios QOL y DAI-10, obteniéndose los siguientes resultados: QOL, pasada a 49 pacientes, con una Media de 78,20 puntos (DS 10,58) y Drug Attitude Inventory (DAI-10) pasada a 50 pacientes con una Media de 16,60 puntos (DS 1,69)

Al realizar la comparación de la Visita Basal con la Visita de Seguimiento V, por medio de una t de Student de muestras apareadas, las diferencias resultaron ser estadísticamente significativas en los resultados encontrados en ambos cuestionarios, encontrándose lo siguiente:

- Quality of Life (QOL): para una N=49, Visita Basal: Media (74,73), DS (10,42); Visita de Seguimiento V Media (78,20), DS (10,57), valor de t - 2,92, p=0,005
- Drug Attitude Inventory (DAI-10): para una N=50, Visita Basal: Media (14,98), DS (2,70); Visita de Seguimiento V Media (16,60), DS (1,69), valor de t -4,22, p<0,001

De estos datos se puede valorar una tendencia a la mejoría de la calidad de vida percibida por el propio paciente así como una mejor actitud ante la medicación y sus efectos.

### 8.3 Resultados descriptivos del estudio genético

Se realizó un estudio genético de distintos polimorfismos (5-HTR2A His452Tyr, 5-HTR2A -1438A/G, 5-HTR2C Cys23Ser, 5-HTR2C -759C/T, NPY rs5573, MTHFR rs1801131, DRD2 rs6277 (257CT), CYP66 G1934A) en colaboración con el Laboratorio de Consejo Genético en Cáncer Hereditario (Instituto de Biología Molecular y Celular del Cáncer) de la Universidad de Salamanca - CSIC Unidad de Medicina Molecular, en 25 de los 75 pacientes (33,3%). El realizarse únicamente en este número de pacientes se debió a dificultades en el inicio de la investigación para la disponibilidad de este tipo de estudio y la negativa de algunos pacientes o familiares a su realización.

A nivel descriptivo, se observó un mayor porcentaje para los homocigotos portadores del alelo riesgo metabólico que para los heterocigotos u homocigotos del alelo de no riesgo, salvo en el 5-HTR2A -1438A/G, en que el mayor porcentaje fue de heterocigotos (48%), y en CYP2D6, en que el mayor porcentaje fue para el homocigoto del alelo no riesgo (64%), tal y como se observa en la tabla 29.

**TABLA 29: Distribución genotípica de la muestra y riesgo metabólico asociado a cada uno de los genes estudiados.**

#### 5HTR2A His452Tyr

	Frecuencia	Porcentaje
Homocigotos portadores del alelo de no riesgo (His452His)	0	0,0
Heterocigotos (His452Tyr)	5	20,0
Homocigotos portadores del alelo de riesgo (Tyr452Tyr)*	20	80,0
Total Pacientes	25	100,0

\*menores niveles de Péptido C

#### 5HTR2A -1438A/G

	Frecuencia	Porcentaje
Homocigotos portadores del alelo de no riesgo (AA)	4	16,0
Heterocigoto (AG)	12	48,0
Homocigotos portadores del alelo de riesgo (GG)	9	36,0
Total Pacientes	25	100,0

\*sin estudios concluyentes sobre significado metabólico

**5HTR2C Cys23Ser**

	Frecuencia	Porcentaje
Homocigotos portadores del alelo de no riesgo (Ser23Ser)	4	16,0
Heterocigoto (Cys23Ser)	3	12,0
Homocigotos portadores del alelo de riesgo (Cys23Cys)	18	72,0
Total Pacientes	25	100,0

\*mayor IMC y mayor riesgo resistencia a insulina

**5HTR2C -759C/T**

	Frecuencia	Porcentaje
Homocigotos portadores del alelo de no riesgo (TT)	4	16,0
Heterocigoto (CT)	0	0,0
Homocigotos portadores del alelo de riesgo (CC)	21	84,0
Total Pacientes	25	100,0

\* mayor IMC y mayor riesgo resistencia a insulina

**NPY rs5573**

	Frecuencia	Porcentaje
Homocigotos portadores del alelo de no riesgo (AA)	6	24,0
Heterocigoto (AG)	9	36,0
Homocigotos portadores del alelo de riesgo (GG)	10	40,0
Total Pacientes	25	100,0

\*aumento de peso en pacientes en tratamiento con antipsicóticos

**MTHFR 1298 A/C rs1801131**

	Frecuencia	Porcentaje
Homocigotos portadores del alelo de no riesgo (AA)	0	0,0
Heterocigoto (AC)	6	24,0
Homocigotos portadores del alelo de riesgo (CC)	19	76,0
Total Pacientes	25	100,0

\*mayor riesgo de resistencia a la insulina y obesidad abdominal

**DRD2 257CT rs6277**

	Frecuencia	Porcentaje
Homocigotos portadores del alelo de no riesgo (TT)	1	4,0
Heterocigoto (CT)	8	32,0
Homocigotos portadores del alelo de riesgo (CC)	16	64,0
Total Pacientes	25	100,0

\*efectos secundarios de los antipsicóticos<sup>187</sup>

**CYP2D6\*4 G1934A**

	Frecuencia	Porcentaje
Homocigotos portadores del alelo de no riesgo (wtwt)	17	68,0
Heterocigoto( wt*4)	7	28,0
Homocigotos portadores del alelo de riesgo (*4*4)	1	4,0
Total Pacientes	25	100,0

**\*aumento de la masa corporal, efectos secundarios de antipsicóticos, mala respuesta al tratamiento**

#### 8.4 Evolución de los parámetros físicos.

A lo largo de las diferentes visitas no se constató la existencia de diferencias significativas en las variaciones de los parámetros físicos evaluados (peso, perímetro abdominal, IMC y tensión arterial).

El **peso** no varió significativamente a lo largo de las visitas.

Cuando se realizó un análisis pormenorizado por antipsicóticos de las variaciones del peso a nivel cualitativo entre la visita basal y la final únicamente se encontraron diferencias significativas en el tratamiento con paliperidona (de los 9 pacientes que concluyeron el estudio, 8 ganaron peso,  $p=0,042$ ;  $X^2=4,17$ ), pero al hacer un análisis cuantitativo de esta variación del peso el resultado no fue significativo ni para Paliperidona ni para los demás antipsicóticos atípicos estudiados.

Las variaciones observadas en el **Índice de Masa Corporal (IMC)** a lo largo de las principales visitas se exponen en las tablas 30.

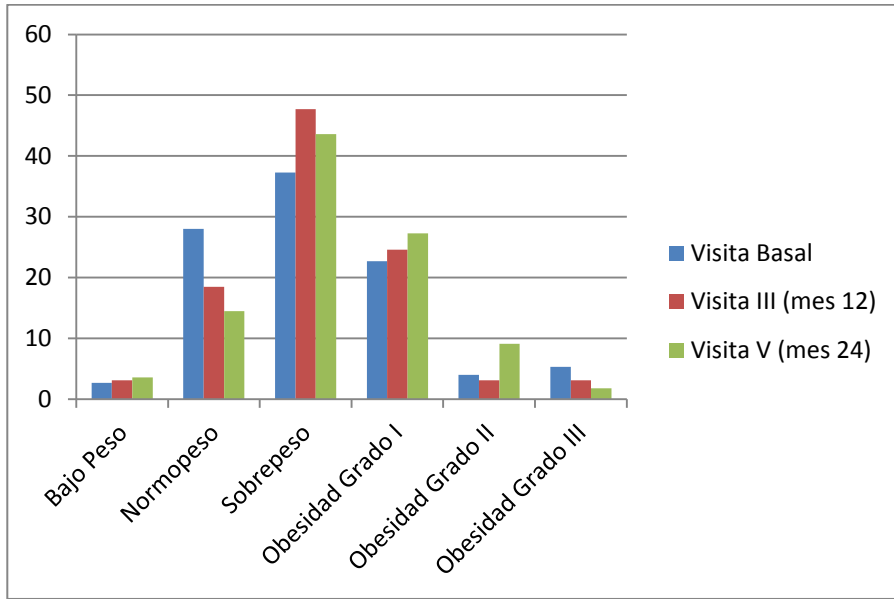
TABLA 30: **IMC a lo largo del seguimiento**

	Visita Basal	Mes 0	Visita III	Mes 12	Visita V	Mes 24
	Frecuencia	Porcentaje Valido	Frecuencia	Porcentaje Valido	Frecuencia	Porcentaje Valido
Bajo	2	2,7	2	3,1	2	3,6
Normopeso	21	28	12	18,5	8	14,5
Sobrepeso	28	37,3	31	47,7	24	43,6
Obesidad I	17	22,7	16	24,6	15	27,3
Obesidad II	3	4	2	3,1	5	9,1
Obesidad III	4	5,3	2	3,1	1	1,8
Total	75	100	65	100	55	100

En figura 16 se observa la variación del IMC a lo largo de las visitas con los pacientes incluidos y el grado de sobrepeso.



FIGURA 16: Variación del IMC a lo largo de las visitas en porcentaje valido.



Al igual que con el peso, los datos del IMC no demostraron ningún cambio estadísticamente significativo en los dos años del estudio.

El análisis de la **tensión arterial** y del **perímetro abdominal** se hará de forma más detallada a continuación, junto con los demás componentes diagnósticos del Síndrome Metabólico.

## 8.5 Evolución del síndrome metabólico

Utilizando como referencia los criterios diagnósticos del síndrome metabólico de la ATP<sup>35</sup>, en la Visita Basal cumplían criterios de síndrome metabólico 19 de los 75 pacientes estudiados (25.3%) siendo más frecuente en los grupos tratados con olanzapina (8 pacientes) y risperidona inyectable de larga duración (4 pacientes) que también eran los grupos con más pacientes incluidos (16 y 19 respectivamente). Esto significa que en la Visita Basal, pacientes con tratamiento antipsicótico de base procedentes de la práctica clínica habitual, presentaban una incidencia del síndrome metabólico del 50% para los casos tratados con olanzapina y del 21% en los casos tratados con risperidona inyectable.

A continuación se expone la incidencia del síndrome metabólico y su relación con cada antipsicótico a lo largo del estudio, analizado por medio de la  $X^2$  (tablas 31, 32 y 33):

**TABLA 31: VISITA BASAL: Relación entre Síndrome Metabólico y Antipsicóticos Atípicos en la visita basal**

		Antipsicótico Visita Basal									
		AMISULPI RIDE	ARIPRAZOL	CLOZAPINA	OLANZAPINA**	PALIPERIDONA	QUETIAPINA	RISPERIDONA	ZIPRASIDONA	RISPERIDONA INYECTABLE DE LARGA DURACIÓN	TOTAL
Sindr. Metabólico	NO	1 1,8%	8*(4) 14,3%	3 5,4%	8*(7) 14,4%	8 14,3%	7*(1) 12,5%	14*(11) 25,0%	3*(2) 5,3%	14 30,4%	74 <b>(56)</b>
	SI	0 0,0%	2*(1) 10,2%	1*(0) 5,3%	8 42,1%	3*(1) 15,5%	4*(1) 21,1%	1 5,3%	0 0,0%	5 33,3%	24 <b>(19)</b>
Total		1 1,3%	10 13,3%	4 6,6%	16 21,3%	11 14,7%	11 14,7%	15 20,0%	3 4,0%	19 31,1%	<b>(75)</b>

\* Pacientes tratamiento combinado Risperidona inyectable + APs atípico oral a bajas dosis. Entre paréntesis el número de pacientes en monoterapia.

\*\*  $p < 0,05$

Al relacionar, en la Visita Basal, los pacientes que presentan síndrome metabólico y el antipsicótico atípico utilizado, se observa que los fármacos con más número de pacientes con síndrome metabólico son olanzapina (8 pacientes), quetiapina (4 pacientes, 3 en terapia combinada y 1 en monoterapia) y risperidona inyectable (5 pacientes), siendo significativo únicamente el número de pacientes en tratamiento con

olanzapina que presentaron síndrome metabólico ( $p < 0,05$ ), que supusieron un total del 42,1% de los pacientes con síndrome metabólico.

Hay que tener en cuenta que en este momento estaban siendo tratados con risperidona inyectable un 31,1% de la muestra (19 pacientes), con olanzapina un 21,3% de la muestra (16 pacientes), con risperidona oral un 20% de la muestra (15 pacientes), con quetiapina y con paliperidona un 14,7% de la muestra para cada uno (11 pacientes), con aripiprazol un 13,3% de la muestra (10 pacientes), con clozapina un 6,6% (4 pacientes), con ziprasidona un 4% (3 pacientes) y con amisulpiride un 1,3% de la muestra (1 paciente).

**TABLA 32: VISITA SEGUIMIENTO III (mes 12): Relación entre síndrome metabólico y antipsicóticos atípicos al año de seguimiento**

		Antipsicótico Visita Seguimiento III (mes 12)									
		AMISULPIRIDE	ARIPI PRAZOL	CLOZA PINA	OLANZA PINA	PALIPERID ONA	QUETIA PINA	RISPERI DONA	ZIPRASI DONA	RISPERIDONA INYECTABLE DE LARGA DURACIÓN	TOTAL
Sindr. Metabóli co	NO	1 1,6%	8*(4) 12,9%	3 4,8%	9*(8) 14,4%	6*(5) 9,7%	6*(5) 9,7%	11*(9) 17,7%	2 3,2%	15 26,3%	61 <b>(52)</b>
	SI	0 0,0%	2*(1) 15,4%	1*(0) 7,7%	3 23,1%	2*(1) 15,4%	2 15,4%	2 15,4%	1 7,7%	3 23,1%	18 <b>(13)</b>
Total		1 1,3%	10 13,3%	4 5,3%	12 16,0%	8 10,7%	8 10,7%	13 17,3%	3 4,0%	18 25,7%	<b>(65)</b>

\* Pacientes tratamiento combinado Risperidona inyectable + APs atípico oral a bajas dosis. Entre paréntesis el número de pacientes en monoterapia.

Al analizar estadísticamente estos datos al año de seguimiento (Visita de Seguimiento III), se observa que los fármacos con más número de pacientes con síndrome metabólico son olanzapina (3 pacientes) y risperidona inyectable (3 pacientes), que supusieron cada uno de estos grupos el 23,1% de los pacientes con síndrome metabólico, aunque no hubo diferencias estadísticamente significativas entre los distintos antipsicóticos.

En este momento estaban siendo tratados con risperidona inyectable un 25,7% de la muestra (18 pacientes), con olanzapina un 16% de la muestra (12 pacientes, 4 menos que en la visita basal), con risperidona oral un 17,3% de la muestra (13 pacientes), con quetiapina y con paliperidona un 10,7% de la muestra para cada uno (8 pacientes, 3 menos que en la visita basal cada uno de ellos), con aripiprazol un 13,3% de la muestra

(10 pacientes), con clozapina un 5,3% (4 pacientes), con ziprasidona un 4% (3 pacientes) y con amisulpiride un 1,3% de la muestra (1 paciente).

**TABLA 33: VISITA SEGUIMIENTO V (mes 24): Relación entre síndrome metabólico y antipsicóticos atípicos a los 2 años de seguimiento**

		Antipsicótico Visita Seguimiento V (mes 24)									
		AMISULPI RIDE	ARIPI PRAZOL	CLOZA PINA	OLANZA PINA	PALIPER IDONA	QUETIA PINA	RISPERI DONA	ZIPRASI DONA	RISPERIDONA INYECTABLE DE LARGA DURACIÓN	TOTAL
Sindr. Metabóli co	NO	1 1,6%	4*(2) 6,5%	3 4,8%	9*(8) 14,5%	7*(4) 11,3%	3 4,8%	8*(6) 12,9%	1 1,6%	14 22,6%	50 <b>(42)</b>
	SI	0 0,0%	2*(1) 15,4%	1*(0) 7,7%	2 15,4%	2*(1) 15,4%	2 15,4%	3 23,1%	1 7,7%	3 23,1%	16 <b>(13)</b>
Total		1 1,3%	6 8,0%	4 5,3%	11 14,7%	9 12,0%	5 6,7%	11 14,7%	2 2,7%	17 22,7%	<b>(55)</b>

\* Pacientes tratamiento combinado Risperidona inyectable + APs atípico oral a bajas dosis. Entre paréntesis el número de pacientes en monoterapia.

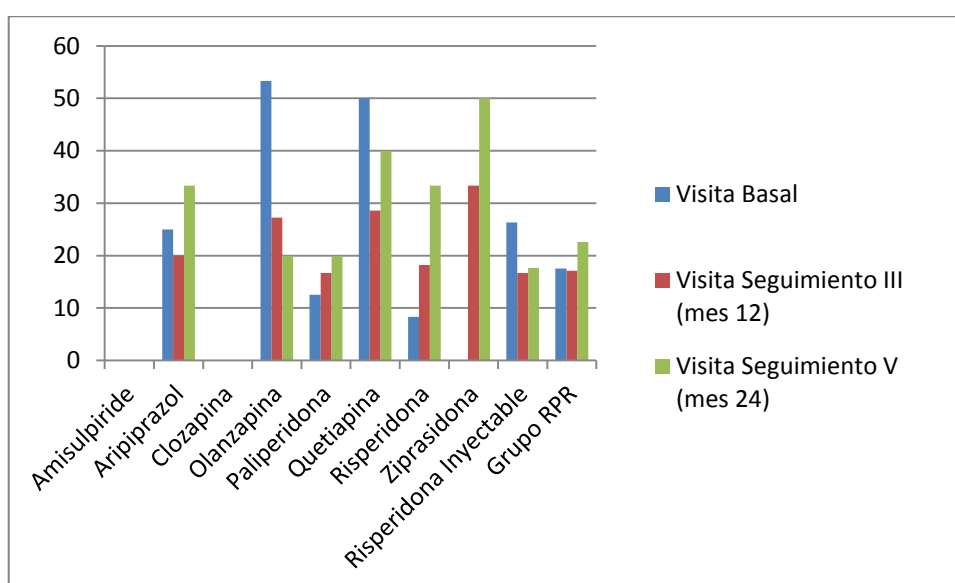
El mismo análisis relacionando el síndrome metabólico y el antipsicótico atípico utilizado tras 2 años de seguimiento (Visita de Seguimiento V) muestra que los fármacos con más número de pacientes con síndrome metabólico son risperidona oral (3 pacientes, 23,1% de la muestra) y risperidona inyectable (3 pacientes, 23,1% de la muestra) y posteriormente olanzapina, quetiapina, paliperidona y aripiprazol (2 pacientes cada uno, 15,4% de la muestra, si bien paliperidona y aripiprazol 1 de los pacientes en tratamiento combinado), aunque sin diferencias estadísticamente significativas.

En este momento estaban siendo tratados con risperidona inyectable un 22,7% de la muestra (17 pacientes), con olanzapina un 14,7% de la muestra (11 pacientes), con risperidona oral un 14,7% de la muestra (11 pacientes, 4 menos que al inicio), con paliperidona un 12% de la muestra (9 pacientes), con quetiapina un 6,7% de la muestra (5 pacientes, 6 menos que al inicio y 3 menos que en la Visita de Seguimiento III), con aripiprazol un 8% de la muestra (6 pacientes, 4 menos que en la Visita de Seguimiento III), con clozapina un 5,3% (4 pacientes, los mismos que iniciaron el estudio), con ziprasidona un 2,7% (2 pacientes) y con amisulpiride un 1,3% de la muestra (1 paciente).

Por otra parte, en el grupo de estudio risperidona oral/paliperidona/risperidona inyectable no se observaron diferencias significativas en ninguna de las visitas. En la visita basal un 53,3% de la muestra se encontraban con este tratamiento (40 pacientes), presentando síndrome metabólico 7 de los pacientes (17,5% de los pacientes en tratamiento con algún fármaco del grupo de estudio); en la Visita de Seguimiento III (mes 12) 53,8% de los pacientes (35 pacientes) se encontraban con este grupo de tratamiento, presentando síndrome metabólico 6 de ellos (17,1%), y en la Visita de Seguimiento V (mes 24) un 56,4% de la muestra (31 pacientes) tenía algún tratamiento del grupo de estudio, presentando síndrome metabólico 7 de ellos (22,6%).

La figura 17 muestra la evolución del porcentaje de pacientes con síndrome metabólico según cada antipsicótico empleado. Debido al poco número de pacientes, los grupos de amisulpiride, clozapina, ziprasidona e incluso aripiprazol y quetiapina son poco valorables. En cuanto al resto, el tratamiento a largo plazo con risperidona inyectable y olanzapina no parece presentar una tendencia al aumento del síndrome metabólico (más adelante esta tendencia del efecto de la olanzapina sobre el síndrome metabólico será objeto de estudio más pormenorizado), si observándose este aumento en los pacientes tratados con paliperidona, risperidona oral y en el grupo de estudio risperidona oral/paliperidona/risperidona inyectable.

**FIGURA 17: Evolución del porcentaje de pacientes con síndrome metabólico según cada antipsicótico empleado**



La presencia de este síndrome metabólico no se correlacionó estadísticamente con la existencia previa de antecedentes personales o familiares de tipo cardiovascular, alteraciones de la glucosa o hipercolesterolemia familiar.

## 8.6 Evolución de cada uno de los criterios diagnósticos del síndrome metabólico

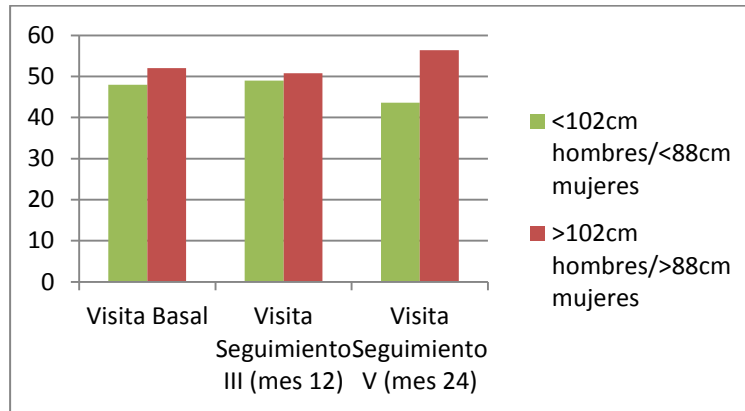
Se expone a continuación (tabla 34) el análisis de evolución de las variaciones de los parámetros físicos (**perímetro abdominal** y **tensión arterial**) y bioquímicos (**glucosa**, **colesterol HDL** y **triglicéridos**) constitutivos del síndrome metabólico en las diferentes visitas sucesivas (en visita basal, a mes 12 y a mes 24).

**TABLA 34: Evolución de las variables físicas y bioquímicas del síndrome metabólico a lo largo del estudio (según Criterios ATP III para el diagnóstico del síndrome metabólico<sup>35</sup>)**

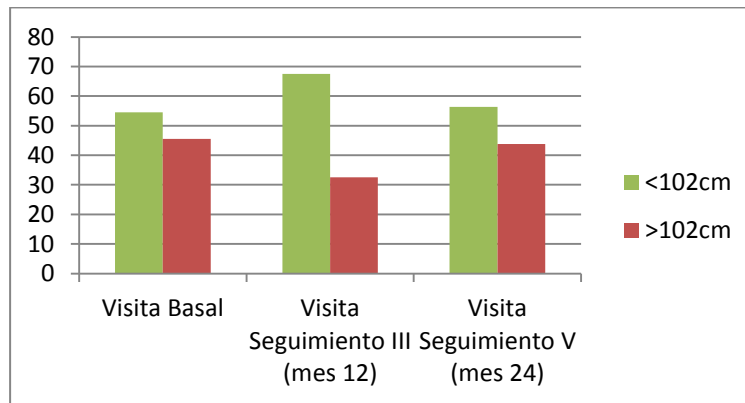
		VISITA BASAL		VISITA III		VISITA V	
		Frecuencia	Porc. Válido	Frecuencia	Porc. Válido	Frecuencia	Porc. Válido
Perímetro Abdominal	Cumple Criterio	39	52	33	50,8	31	56,4
	Total	75	100	65	100	55	100
Tensión Arterial	Cumple Criterio	14	18,7	13	20	9	16,4
	Total	75	100	65	100	55	100
C-HDL	Cumple Criterio	28	38,4	26	40,6	21	38,2
	Total	73	100	64	100	55	100
Triglicéridos	Cumple Criterio	25	33,3	20	30,8	22	40
	Total	75	100	65	100	55	100
Glucemia	Cumple Criterio	9	12	6	9,2	7	12,7
	Total	75	100	65	100	55	100

A continuación se muestran una serie de gráficos para ver la evolución de cada uno de estos parámetros a lo largo del estudio. No se encontró significación estadística en ninguno de los datos estudiados (figuras de la 18 a la 22).

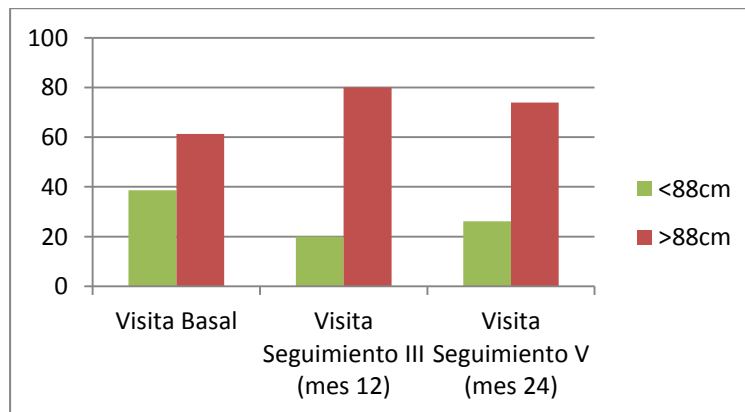
**FIGURA 18: Variación del perímetro abdominal a lo largo de las visitas y diferencias según sexo**



Varones:



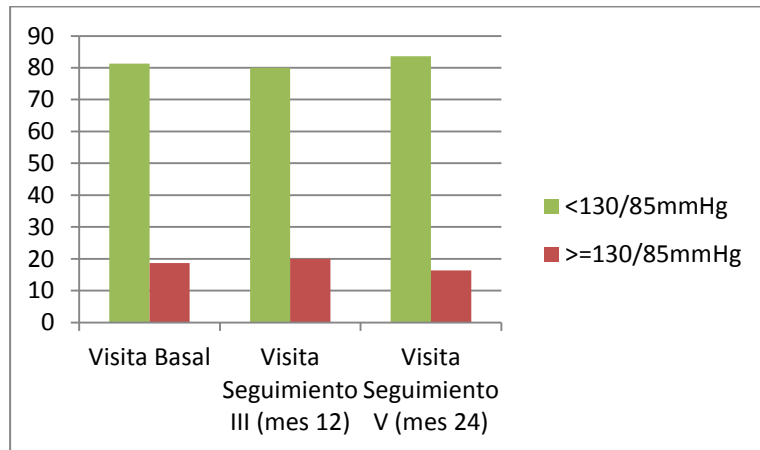
Mujeres:



Llama la atención la diferente distribución en función del género, ya que mientras que en los hombres se mantienen un mayor porcentaje de pacientes con perímetro abdominal dentro de la normalidad durante todo el estudio, en las mujeres la frecuencia de perímetro abdominal patológico es siempre superior.

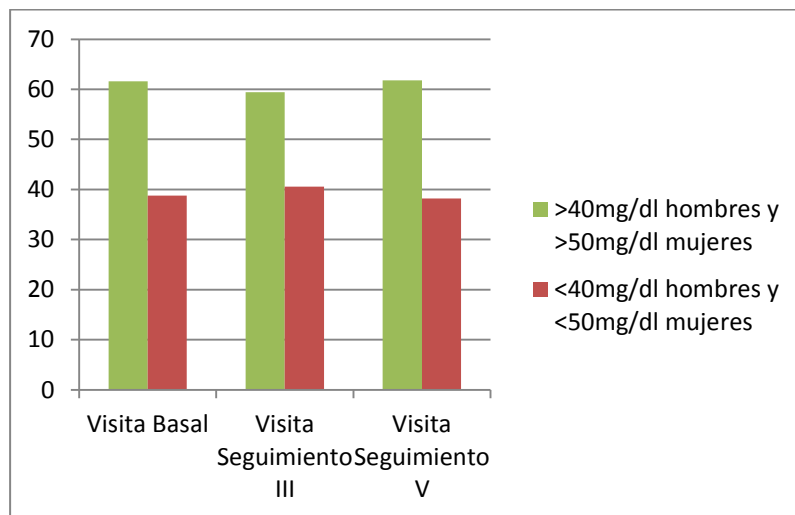


**FIGURA 19: Variación de la Tensión Arterial a lo largo de las visitas**

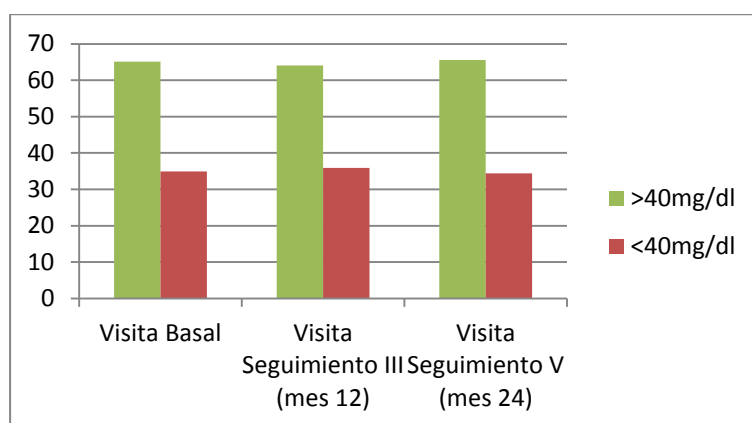


No se observa ningún tipo de variación relevante a lo largo del estudio.

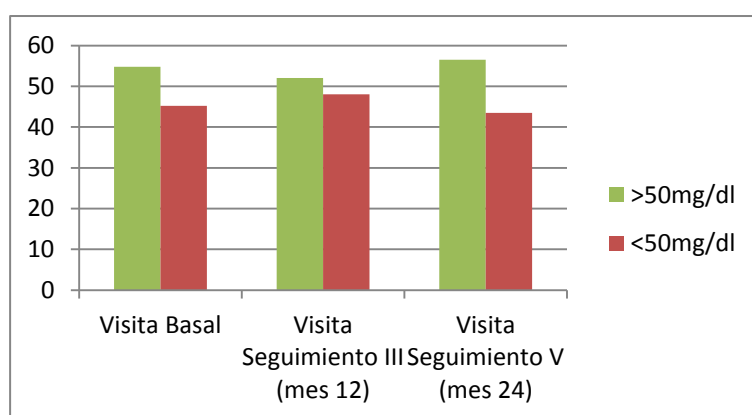
**FIGURA 20: Variación del colesterol HDL a lo largo de las visitas y diferencias según sexo**



Varones:

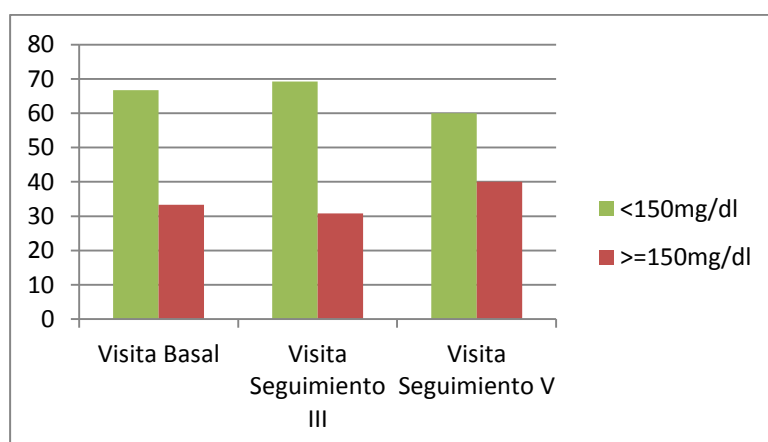


Mujeres:



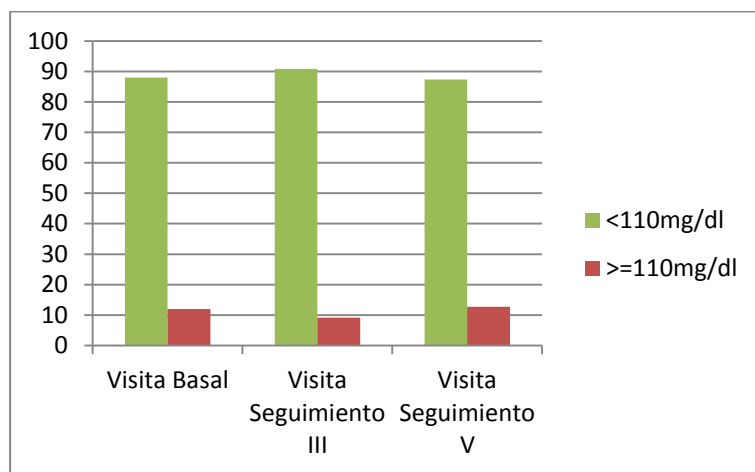
No se observa ningún tipo de variación relevante a lo largo del estudio, ni a nivel global ni en relación al género.

FIGURA 21: Variación de los Triglicéridos a lo largo de las visitas



No se observa ningún tipo de variación significativa a lo largo del estudio.

**FIGURA 22: Variación de la Glucosa en Ayunas a lo largo de las visitas**



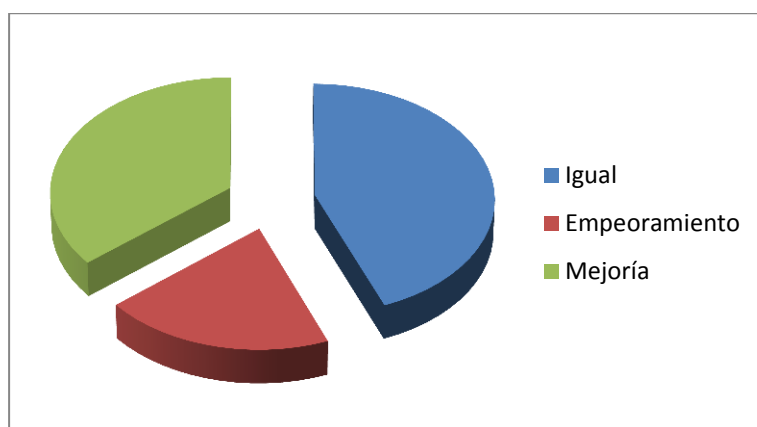
La glucemia no presenta alteraciones significativas a lo largo del estudio.

Haciendo un análisis pormenorizado de cada criterio diagnóstico del síndrome metabólico en relación con el antipsicótico atípico empleado a lo largo de los dos años de seguimiento, sin aparición de ninguna diferencia clínicamente significativa. Estos datos se exponen de forma detallada en el Anexo 11.6.

## 8.7 Parámetros predictores de la evolución del síndrome metabólico

En cuanto al número de criterios del síndrome metabólico que cumplen los pacientes a lo largo del estudio, se observa que un 20% de pacientes que empeoran (aumentan el número de criterios), un 36% mejoran (menor número de criterios) y un 44% se mantienen igual (mismo número de criterios) (figura 23):

FIGURA 23: Progreso del síndrome metabólico a los dos años



De cara al estudio de factores predictivos, se dividió la muestra al final del estudio en tres grupos:

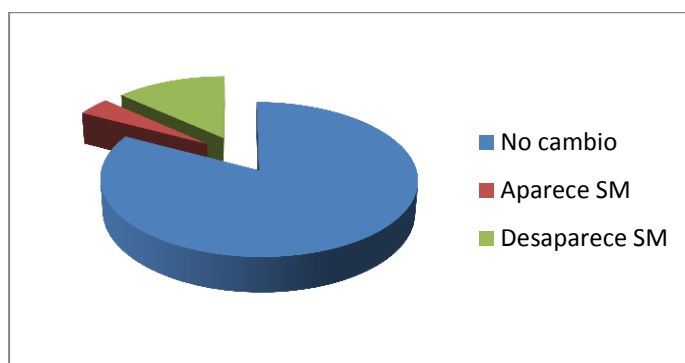
- Pacientes que se mantenían en el mismo grupo de diagnóstico (presentar o no síndrome metabólico desde el inicio hasta el final del estudio)
- Pacientes que a lo largo del estudio desarrollan síndrome metabólico
- Pacientes en los que a lo largo del estudio desaparecía el síndrome metabólico.

En la tabla 35 y en la figura 24 se visualiza el resultado de dicha distribución:

**TABLA 35: Variación del cambio del síndrome metabólico a los 2 años**

	Frecuencia	Porcentaje
No cambio	62	82,7
Aparece SM	3	4,0
Desaparece SM	10	13,3
Total	75	100,0

**FIGURA 24: Representación de la variación del cambio del síndrome metabólico a los 2 años**



Tras la realización de un análisis de regresión multivariante en relación con los criterios del síndrome metabólico y otros parámetros físicos y hormonales y la evolución del síndrome metabólico a dos años, se puede concluir que el perímetro abdominal y el colesterol HDL en el momento de la inclusión, fueron seleccionados por la regresión multivariante como *predictores* significativos de *la evolución a dos años del síndrome metabólico* en nuestro estudio.

Así, en el análisis multivariante, tomando la variación del número de criterios del síndrome metabólico que cumplen los pacientes a lo largo del estudio (igual, empeoramiento o mejoría, ver figura 23) como variable dependiente e introduciendo como variables independientes perímetro abdominal, colesterol HDL, triglicéridos, glucosa, PAS, PAD, peso, IMC, TSH y PRL se observó que la variable que se podía considerar como predictora del cambio del síndrome metabólico era el colesterol HDL. (tabla 36a y figura 25a)

Al comparar, por otro lado, la variación del cambio del síndrome metabólico a lo largo del estudio (es decir, no cambio, aparición o desaparición del síndrome metabólico, ver figura 24) como variable dependiente, con los parámetros ya indicados como variables independientes, se encontró que el parámetro predictor del cambio del síndrome metabólico, en este caso, era el perímetro abdominal (tabla 36b y figura 25b).

Y al hacer un nuevo análisis, esta vez analizando como variable independientes únicamente aquellos parámetros que forman parte de los criterios diagnósticos del síndrome metabólico (perímetro abdominal, colesterol HDL, triglicéridos, glucosa, PAS y PAD) volvemos a encontrar datos concordantes: si la variable dependiente analizada es el análisis del progreso del síndrome metabólico (ver figura 23), aparecen como predictores tanto el colesterol HDL como el perímetro abdominal (tabla 36c1 y 36c2 y figura 25c), mientras que si la variable dependiente empleada es la variación de del cambio del síndrome metabólico (ver figura 24) tan solo aparece como predictora de dicho cambio el colesterol HDL (tabla 36d y figura 25d).

**TABLA 36: Predictores de la evolución del síndrome metabólico. Análisis de regresión multivariante en relación con los criterios del síndrome metabólico y otros parámetros físicos y hormonales y la evolución del síndrome metabólico a dos años.**

Predictores en el Modelo	R <sup>2</sup>	Grados de Libertad	F y Significación	Coefficiente $\beta$
a) HDL	0,217	1,71	F=19,65 P<0,001	$\beta$ =-0,466 t=-4,432
b) Perímetro Abdominal	0,121	1,71	F=9,79 P=0,003	$\beta$ =0,348 t=3,130
c1) Perímetro Abdominal	0,115	1,72	F=9,38 P=0,003	$\beta$ =0,340 t=3,063
c2) HDL y Perímetro Abdominal	0,163	2,71	F=6,931 P=0,002	Per. Abd $\beta$ =0,251 t=2,139 HDL $\beta$ =-0,237 t=-2,019
d) HDL	0,189	1,72	F=18,022 P<0,001	$\beta$ =-0,447 t=-4,245

- a) Variable Dependiente: Progreso del síndrome metabólico a los dos años  
Variables Independientes: perímetro abdominal, colesterol HDL, triglicéridos, glucosa, PAS, PAD, peso, IMC, TSH y PRL
- b) Variable Dependiente: variación de la distribución del síndrome metabólico a los 2 años  
Variables Independientes: perímetro abdominal, colesterol HDL, triglicéridos, glucosa, PAS, PAD, peso, IMC, TSH y PRL
- c) Variable Dependiente: Progreso del síndrome metabólico a los dos años  
Variable Independiente: perímetro abdominal, colesterol HDL, triglicéridos, glucosa, PAS y PAD
- d) Variable Dependiente: variación de la distribución del síndrome metabólico a los 2 años  
Variable Independiente: perímetro abdominal, colesterol HDL, triglicéridos, glucosa, PAS y PAD

**FIGURA 25: Diagramas de dispersión simple**

Figura a

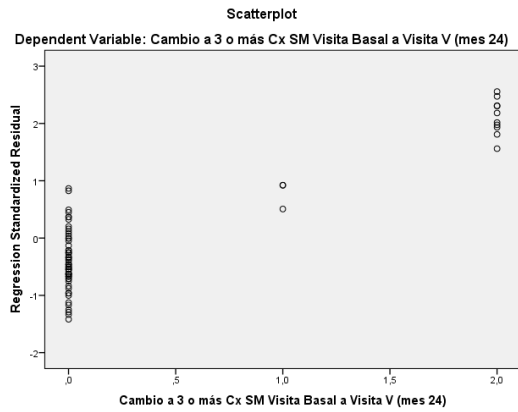


Figura c

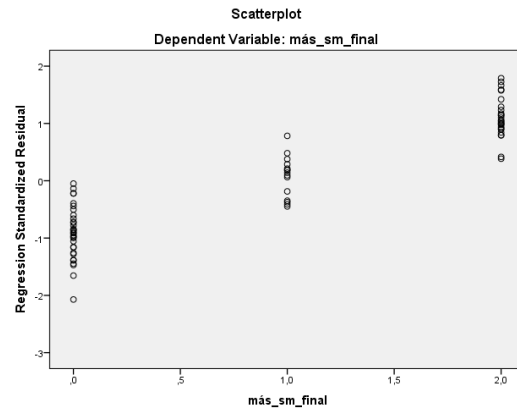


Figura b

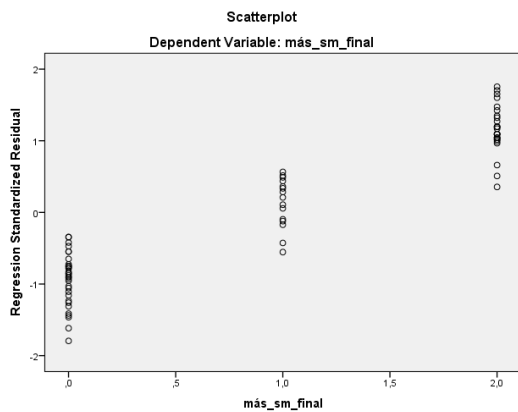
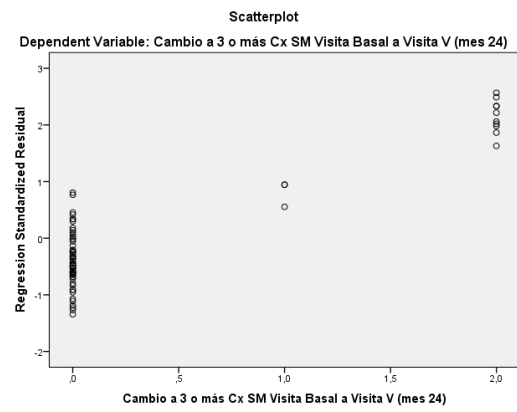


Figura d

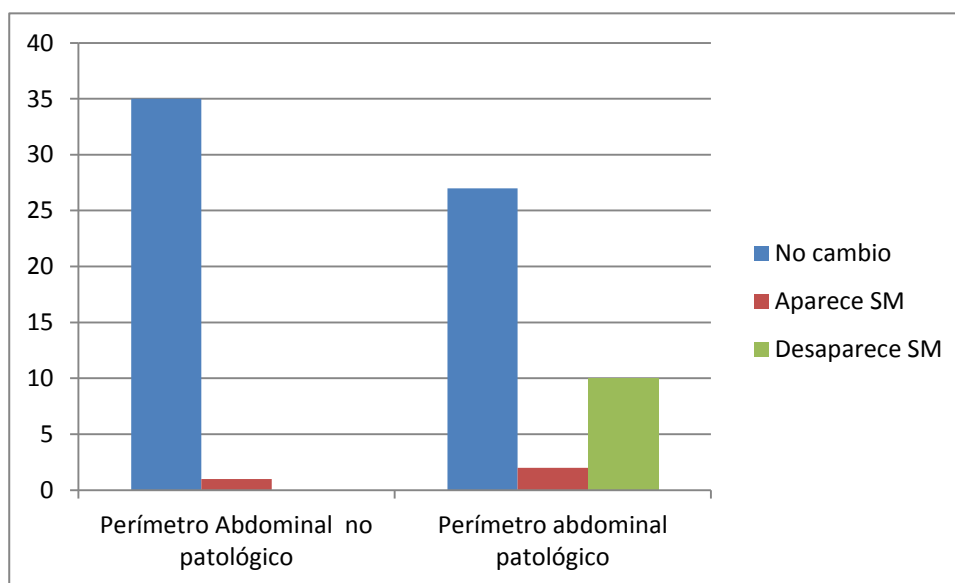


Una vez realizado el análisis de regresión, se realizó un análisis secundario de estos parámetros, obteniéndose los siguientes resultados:

Así, en cuanto al **perímetro abdominal** se observa, tras el análisis con  $X^2$ , que los pacientes con peores cifras al inicio del estudio tienen mayores posibilidades de ir mejorando a lo largo del mismo, de forma que de los 39 pacientes presentaban cifras patológica de perímetro abdominal al inicio del seguimiento, en 10 desaparece el Síndrome Metabólico durante el estudio, en 2 aparece y en 27 no cambia el diagnóstico

( $p=0,004$ ,  $X^2=11,26$ ,  $gl=1,74$ ). Al estudiarlo por género, se ve que sigue habiendo diferencias significativas en varones ( $p=0,009$ ,  $X^2=9,51$ ,  $gl=1,43$ ), pero no así en mujeres ( $p=0,089$ ,  $X^2=2,90$ ,  $gl=1,30$ ) (figura 26).

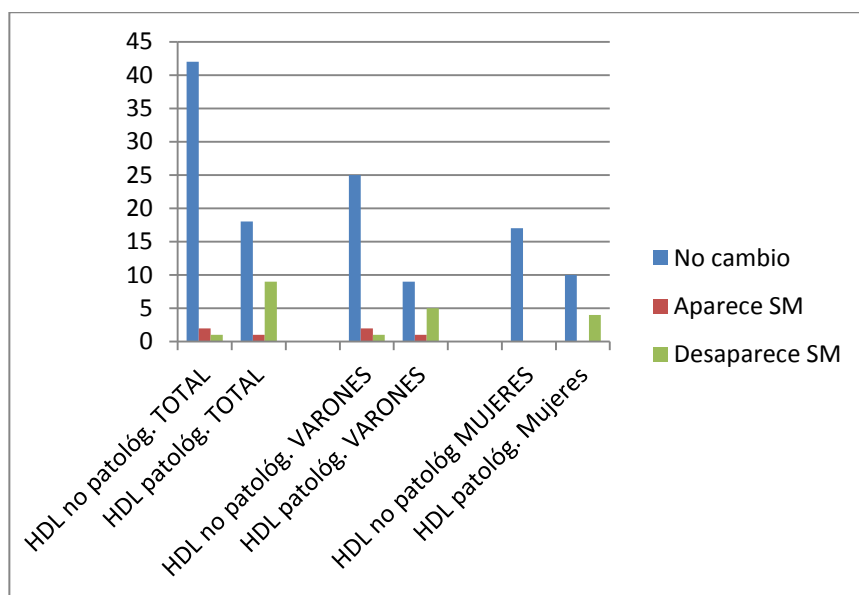
**FIGURA 26: Variación del síndrome metabólico a 2 años en función del Perímetro Abdominal (según criterios ATP III<sup>35</sup>)**



Al analizar con  $X^2$  los niveles de **colesterol HDL** se observa de nuevo que a peores cifras iniciales, mayores probabilidades de mejora final, de tal manera que de los 28 pacientes que presentaban anomalías en las cifras de HDL colesterol al inicio del seguimiento, en 9 casos desapareció el síndrome metabólico, 1 lo desarrolló y en 18 casos no varió el diagnóstico. Es significativo tanto a nivel global ( $p=0,001$ ,  $X^2=13,08$ ,  $gl=1,72$ ) como en su diferenciación por género (hombres  $p=0,026$ ,  $X^2=7,26$ ,  $gl=1,42$ ; mujeres  $p=0,018$ ,  $X^2=5,58$ ,  $gl=1,30$ ) (figura 27).



FIGURA 27: Variación del síndrome metabólico a 2 años en función del HDL (según criterios ATP III<sup>35</sup>)



El análisis estadístico permite concluir que, en nuestra muestra, el **perímetro abdominal** y los niveles de **colesterol HDL** son los parámetros que parecen tener mayor importancia, por encima del resto de los criterios diagnósticos constituyentes del síndrome metabólico. Cuando se valora la posibilidad de aumento o disminución del número de criterios de síndrome metabólico, tiene significación estadística el perímetro abdominal basal (Lambda de Wilks  $p=0,013$ ), mientras que cuando se valora, globalmente, la aparición o desaparición de síndrome metabólico, el factor más significativo es el nivel de colesterol HDL basal (Lambda de Wilks  $p=0,000$ ).

## 8.8 Variaciones de la prolactina

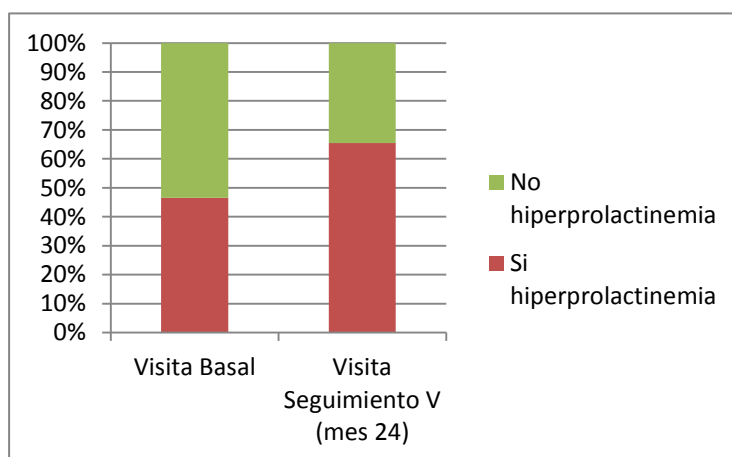
Dada la existencia de estudios<sup>144,178,179</sup> que relacionan el alelo A1 del receptor D2 (DRD2 TaqA1) con el incremento del riesgo de hiperprolactinemia, se analizó la relación entre el aumento de prolactina y los distintos antipsicóticos atípicos, con el fin poder, posteriormente, estudiar el riesgo asociado en pacientes que presentaran el homocigoto de riesgo. La imposibilidad final de analizar este gen impide un análisis riesgo a través de estudios genéticos.

Sin embargo, dada la alta prevalencia de la hiperprolactinemia en pacientes tratados con antipsicóticos atípicos en la práctica clínica habitual, nos pareció adecuado exponer los datos del análisis realizado en la evolución de los niveles de prolactina a lo largo del estudio y su relación con los diferentes tratamientos empleados.

Se encontraron alteraciones en los niveles de prolactina (con niveles superiores a los 18,5ng/ml considerado éste el límite superior de la normalidad) en un elevado número de pacientes, observándose diferencias estadísticamente significativas entre la visita basal y visita de seguimiento V, con un incremento de los niveles de prolactina [Visita Basal (M=26,27; DS=21), Visita Seguimiento V (M=38,08; DS =34,65); t=-2,578; p=0,013] (t-Student para muestras relacionadas).

La figura 28 muestra el porcentaje de pacientes con hiperprolactinemia en Visita Basal y Visita de Seguimiento V:

FIGURA 28: Variación de la Prolactina en dos años en la muestra



Al estudiar la evolución de los niveles de prolactina con los diferentes antipsicóticos se encontró una mayor relación con la toma de paliperidona y risperidona inyectable (88,9% y 82,4% en tratamiento con paliperidona y risperidona inyectable presentaron hiperprolactinemia a los 2 años de seguimiento, mientras que en Visita Basal tan solo la presentaban 81,8% y 47,4% respectivamente),

Dentro de los pacientes en tratamiento con paliperidona se produjo un aumento de la media de prolactina de 29,98ng/ml en Visita Basal a 44,63ng/ml en Visita de Seguimiento V; que fue estadísticamente significativo ( $p=0,012$ , test de Wilcoxon), mientras que en los pacientes con risperidona inyectable se aumentó de 25,26ng/ml en Visita Basal a 42,45ng/ml en Visita de Seguimiento V, siendo este aumento también estadísticamente significativo ( $p=0,002$ , test de Wilcoxon)

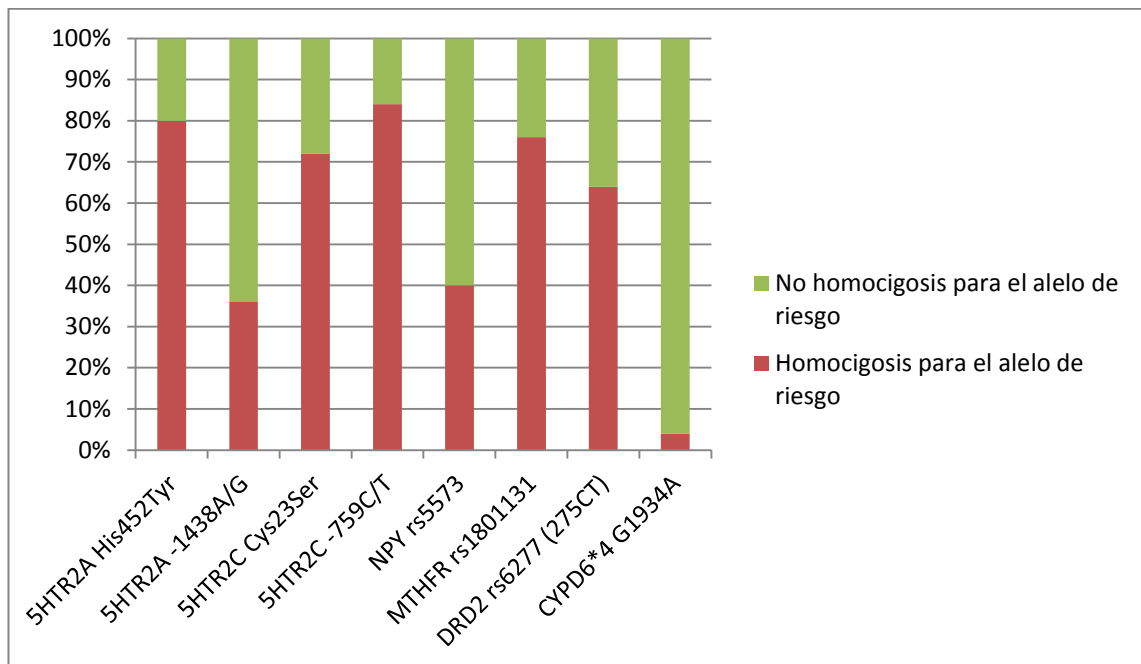
En el grupo de estudio risperidona oral/paliperidona/risperidona inyectable se encontró una correlación significativa entre la toma de tratamiento y la hiperprolactinemia ( $p<0,001$ ), que apareció en el 83,9% de los pacientes a los 2 años de tratamiento, con una diferencia de medias de 29,57ng/ml a 50,59ng/ml (t de Student para datos apareados).

## 8.9 Análisis estadístico de los datos genéticos

Se observó una gran proporción de homocigotos para los alelos de riesgo en la muestra estudiada.

Tras dividir la muestra en dos grupos (pacientes homocigotos para el alelo de riesgo o no) tendremos la siguiente distribución en cada uno de los genes estudiados, tal y como se observa en la figura 29:

FIGURA 29: Representación gráfica de los porcentajes de riesgo para los genes estudiados



- 5HTR2A His452Tyr → un 80% de la muestra fue homocigota para el alelo de riesgo (Tyr), que supone mayor probabilidad para presentar menores niveles de péptido C.
- 5HTR2A-1438A/G → un 48% de la muestra resulto ser heterocigota (AG) y un 16% homocigota para el alelo de no riesgo (AA), mientras que un 36% fue homocigota para el alelo de riesgo (GG), aunque en estos momentos no hay estudios concluyentes sobre su significado.

- 5HTR2C Cys23Ser → un 72% de la muestra presentó el homocigoto para el alelo de riesgo (CysCys), lo cual supone un riesgo menor para desarrollar IMC patológico, de resistencia a la insulina y de presentar niveles inferiores de péptido C. Así mismo, se asocia a una mayor frecuencia de obesidad en pacientes en tratamiento con clozapina. Un 16% presentó el homocigoto para el alelo 23Ser (cuya frecuencia habitual en la población caucásica es, como ya se comentó, del 13% *¡Error! Marcador no definido.*)
- 5HTR2C -759C/T → el 84% de la muestra fue homocigota para el alelo de riesgo (CC), con la consecuente probabilidad de desarrollar un mayor IMC y un mayor riesgo de resistencia a la insulina
- NPY rs5573 → un 40% de la muestra presentó el homocigoto para el alelo de riesgo (G). En la bibliografía<sup>174</sup> se asocia con un riesgo de aumento de peso en pacientes en tratamiento con antipsicóticos.
- MTHFR rs1801131 → un 76% de la muestra fue homocigota para el alelo de riesgo (CC) (cuando en la población habitualmente existe un 12%)<sup>170</sup>, teniendo mayor peligro de resistencia a la insulina y obesidad abdominal.
- DRD2 rs6277 (257CT) → el 64% de la muestra fue homocigota para el alelo de riesgo (CC), presentando mayor probabilidad de tener efectos secundarios con los antipsicóticos.
- CYP2D6\*4 G1934A → tan solo un 4% de la muestra presentaba el homocigoto para el alelo de riesgo (\*4\*4), menor de lo esperado en la media de la población española (13,8-16,5%)<sup>162,163</sup> siendo un 68% de la muestra homocigótica para el alelo de no riesgo y un 28% heterocigota. El ser portador del alelo de riesgo supone un peligro aumentado para presentar una mayor masa corporal, efectos secundarios o mala respuesta al tratamiento.

Teniendo en cuenta esta división de la muestra entre ser homocigota para el alelo de riesgo o no, se estudió su posible relación con la evolución del Síndrome Metabólico a largo plazo, no encontrándose significación estadística entre el cambio del número de criterios de síndrome metabólico entre la visita basal y la visita a 2 años, ni tampoco con la evolución de cada uno de los criterios del síndrome metabólico por separado y el ser homocigoto para el alelo de riesgo en los genes estudiados; salvo en el gen MTHFR y su relación con el perímetro abdominal. Al estudiar esta relación mediante pruebas no paramétricas (Test de U-Mann Whitney) entre el gen MTHFR y la evolución del

perímetro abdominal a lo largo del periodo de seguimiento, se encontró una asociación estadísticamente significativa que relaciona el aumento de perímetro abdominal entre la Visita Basal y la Visita de Seguimiento V ( $p=0,044$ ) y el aumento del IMC entre la Visita Basal y la Visita de Seguimiento V ( $p=0,034$ ) con la presencia del homocigoto para el alelo de riesgo (que presentaban 19 de los 25 pacientes estudiados).

## **DISCUSIÓN**

## 9. DISCUSIÓN

Los resultados describen una población con una edad media de 41,63, lo que se corresponde con el perfil de pacientes con trastornos psicóticos de años de evolución<sup>188,189</sup>.

Considerando la edad de inicio precoz y los déficits que conllevan estas enfermedades en diversos aspectos tanto sociales como laborales se explican las elevadas cifras de situación laboral inactiva, por baja por incapacidad y jubilaciones encontradas en la muestra. Tan sólo el 25,3% está en situación laboral activa (dato concordante con los estudios de Lauriello y cols. que cifra la tasa de empleo en enfermos mentales crónicos es del orden del 20%<sup>190</sup>). Al considerar su situación civil el 68% se encuentran solteros, lo que pone de manifiesto las dificultades en el desarrollo de una vida social, afectiva y relacional completa.

Respecto a los hábitos dietéticos de los pacientes la mayoría seguían algún tipo de dieta al inicio del estudio, principalmente hipocalórica (45,3%) y/o baja en grasas (42,7%), seguramente debido a su inclusión en los programas higiénico-dietéticos de hospital de día antes del inicio del estudio.

Debido a este mismo motivo, gran porcentaje de la muestra había recibido psicoeducación en el momento del inicio del estudio (64 pacientes - 85,3%), frente a tan solo 11 paciente que no la habían recibido (14,7%). Hay que reseñar que el seguimiento de estos programas psicoeducativos posiblemente hayan tenido influencia en la ausencia de cambios significativos en los parámetros del síndrome metabólico a lo largo del estudio frenando lo que en la literatura se considera su progresión habitual<sup>100,102</sup>.

Su nivel de actividad se situó en la mayoría de los casos entre una actividad ligera (33,3%) y mediana (25,3%) lo que se puede relacionar con la presencia de síntomas negativos de la enfermedad, que conllevan falta de iniciativa y motivación y un estilo de vida sedentario en estos pacientes.

Llama la atención la escasez de datos bibliográficos referentes a los resultados anteriormente expuestos (en especial a nivel de hábitos higiénico-dietéticos y a nivel psicoeducativo), sobre este tipo pacientes (Bernardo y cols.<sup>188</sup>, Vieta y cols.<sup>189</sup>, Laurellio



y cols<sup>190</sup>, Theisen y cols<sup>100</sup> y De Hert y cols<sup>102</sup> son algunos de los escasos autores que analizan este tema) lo que da mayor relevancia a los datos aquí obtenidos.

La bibliografía considera los hábitos tóxicos como un factor de riesgo metabólico, refiriendo cifras de tabaquismo en estos pacientes de entre un 70 a 85% para la esquizofrenia y un 43 a 51% para los trastornos afectivos con respecto al 20-25% de la población general<sup>64</sup>, y considerándose que el 75-85% de los pacientes con enfermedad mental grave son fumadores. Como ya se comentó, y según estudios de Ziedonis y cols.<sup>191</sup> y García Portilla y cols.<sup>192</sup> entre otros, los pacientes fumadores con enfermedad mental grave presentan una peor evolución que los no fumadores en cuanto a sintomatología, número de hospitalizaciones, dosis necesaria de tratamiento, y riesgos cardiovasculares. Por lo tanto, no debe ser considerado como un hábito de vida prevalente en los pacientes con enfermedad mental grave, sino más bien como una comorbilidad que requiere una intervención activa, tal y como indican Berk y cols.<sup>193</sup> En cuanto al alcohol y otras drogas, se encuentra que el abuso de alcohol en personas con esquizofrenia es del 33% (3.3 veces mayor que en la población general) según el estudio de Kessler y cols.<sup>91</sup> y de otras drogas del 60% (13 veces mayor que en la población general) según Dixon y cols.<sup>92</sup>

En nuestra muestra encontramos cifras claramente inferiores a lo señalado en la bibliografía, quizás debido a los programas psicoeducativos e higiénico-dietéticos en los que se encontraban incluidos los pacientes. Así, en cuanto a los fumadores, un 44% de los pacientes lo eran, cifra casi doble que la de la población general pero menor al de la población esquizofrénica; en cuanto al abuso de alcohol, en nuestro estudio la frecuencia era del 24%, y en cuanto a la cifra de consumo de otros tóxicos la frecuencia fue del 17,3%, todas estas cifras menores a las referenciadas por la bibliografía.

Respecto al peso/IMC se observa en la muestra que la mayoría de los pacientes al inicio del estudio mostraban sobrepeso y diferentes grados de obesidad, situándose tan sólo un 28% de la muestra en normopeso. A lo largo de las visitas se observó que dicho peso e IMC se mantenía estable.

Las cifras estimadas de sobrepeso/obesidad para estos pacientes se sitúan entre el 30 y el 63% según los artículos de Rodríguez-Artalejo y cols.<sup>41</sup> y Ko y cols.<sup>42</sup>, y en nuestra población constituyen el 69,3%, frente al 13% de la población general. Estas cifras

elevadas se relacionan, habitualmente, además de con la propia enfermedad y los efectos secundarios de la medicación, con los hábitos dietéticos y la tendencia al sedentarismo.

Por otro lado, el control de los factores de riesgo de obesidad en los pacientes con enfermedad mental grave puede ser complicado. Según un estudio de Kilbourne y cols.<sup>194</sup>, este control podría ser incluso más complicado en los pacientes bipolares, ya que son más propensos a un nivel menor de hábitos de ejercicio que los pacientes con esquizofrenia o sin enfermedad mental grave. Es por ello que las intervenciones dirigidas a mejorar los hábitos dietéticos y de ejercicio deben adaptarse a las características de estos pacientes y basarse más en cambios del estilo de vida que en cambios comportamentales del paciente. Campañas educativas acerca de hábitos dietéticos, intervenciones motivacionales y chequeos regulares de salud son necesarios para promover un estilo de vida saludable, no solamente en pacientes con enfermedad mental grave, sino en toda la población en general, tal y como señala el estudio de Compton y cols.<sup>195</sup>

En relación al aumento de peso por antipsicótico empleado, como ya se comentó, el único resultado estadísticamente significativo fue el aumento de peso en el estudio cualitativo de la paliperidona, que resultó no ser significativo en el estudio cuantitativo. Por lo demás, parece existir una estabilización en el peso a largo plazo en el tratamiento de mantenimiento con el resto de antipsicóticos atípicos en nuestra muestra.

Comparando nuestros datos con el estudio de Leucht y cols.<sup>111</sup> de 2013, llama la atención principalmente la diferencia obtenida con paliperidona, que Leucht sitúa en un perfil de aumento de peso intermedio, mientras que en nuestra muestra se sitúa en un perfil de riesgo alto.

Como se expuso en el Análisis de los Resultados, los parámetros diagnósticos del síndrome metabólico (perímetro abdominal, tensión arterial, triglicéridos, colesterol HDL y glucosa) no presentaron variaciones estadísticamente significativas a los dos años de seguimiento en nuestra muestra. Este hecho concuerda con los datos de la literatura que confirman la estabilización de los distintos factores del síndrome metabólico en el periodo de mantenimiento del tratamiento con antipsicóticos atípicos tras su descompensación en fases iniciales del mismo.

De Hert y cols.<sup>102</sup> defiende que la introducción de antipsicóticos atípicos puede inducir alteraciones cardiovasculares y metabólicas, como obesidad, alteraciones glucémicas, dislipemia y síndrome metabólico, que están asociadas con el incremento de la diabetes mellitus tipo 2 y el riesgo cardiovascular<sup>111</sup>. En la misma línea Chadda y cols.<sup>196</sup>, presentan una revisión de la literatura relativa al síndrome metabólico y a cada uno de sus criterios diagnósticos en pacientes diagnosticados de esquizofrenia sin tratamiento antipsicótico previo. Los hallazgos más importantes de esta revisión fueron el incremento de la prevalencia del síndrome metabólico entre los pacientes sin tratamiento previo que fueron tratados con antipsicóticos en estudios a corto plazo<sup>197</sup>.

Sin embargo, Gentile<sup>112</sup>, en una revisión de la literatura añade que, en los estudios a largo plazo, las diferencias de ganancia de peso demostradas entre los diferentes tratamientos con antipsicóticos atípicos pasaron a ser menos marcadas. En ese mismo sentido, Gebhardt y cols.<sup>126</sup>, Kinon KT y cols.<sup>130</sup> y McIntyre y cols.<sup>198</sup> refieren que la ganancia de peso acelerada en los meses iniciales del tratamiento posteriormente puede llegar a estabilizarse en el tiempo. Las características de nuestro grupo muestral, es decir, que se trate de pacientes que ya se encontraban en tratamiento antipsicótico de mantenimiento en el momento de inclusión en el estudio, hace que sea más comparable con los estudios a largo plazo. Esto concuerda con los resultados obtenidos respecto a la estabilización de la progresión evolutiva del peso y síndrome metabólico.

La estabilización evolutiva de los factores del síndrome metabólico que se aprecia en nuestra muestra, concordante con la literatura referida al tratamiento de mantenimiento a largo plazo, puede estar influida por el tratamiento de nuestros pacientes en régimen de hospital de día. Este régimen implica un seguimiento cercano, con un apoyo individual y familiar y un abordaje psicosocial con psicoeducación. Esto podría ser un refuerzo para frenar e incluso revertir la mala progresión asumida hasta ahora del síndrome metabólico en el enfermo mental grave, dejando una puerta abierta para futuras investigaciones acerca de dicha eficacia.

Teniendo en cuenta estos parámetros y los criterios de *síndrome metabólico* en la muestra se encontraron 13 pacientes que cumplieran estos criterios al final del estudio, lo que supone el 23,63% del grupo. Según el estudio de Ventriglio y cols.<sup>39</sup> se estiman cifras de prevalencia en el paciente esquizofrénico en torno al 37% frente al 23% de la población general. Estos datos son mucho más elevados que los encontrados en nuestra

muestra, lo que nos vuelve a hacer resaltar las características específicas de nuestro grupo muestral. Sin embargo, los pocos pacientes que concluyeron el estudio hasta los dos años (n=55) impiden realizar conclusiones más precisas acerca del posible control evolutivo del síndrome metabólico detectado.

En relación con la aparición o desaparición del síndrome metabólico a largo plazo en pacientes bajo tratamiento antipsicótico atípico en monoterapia, no se observó una tendencia al desarrollo del síndrome metabólico con los diferentes antipsicóticos atípicos estudiados, no encontrándose diferencias estadísticamente significativas en los datos obtenidos.

Llama la atención la disminución del porcentaje de síndrome metabólico en el grupo de olanzapina, en contra de la gran mayoría de los estudios hasta la fecha, como por ejemplo, el de De Hert y cols. de 2008<sup>102</sup>. En nuestro estudio cumplían criterios de síndrome metabólico el 53,33% de los pacientes tratados con olanzapina en la Visita Basal (de 15 pacientes en monoterapia, 8 presentaban síndrome metabólico) mientras que solo cumplían criterios el 20% a los 2 años de seguimiento (de 10 pacientes en monoterapia, 2 presentaban síndrome metabólico). Esto puede explicarse por los cambios de antipsicótico realizados (retirada de olanzapina y sustitución por otro antipsicótico atípico) al objetivarse en estos pacientes alteraciones graves y tempranas en los parámetros metabólicos. La disminución, antes del primer año de seguimiento, del porcentaje de pacientes en tratamiento con olanzapina que presentaban alteraciones más importantes a nivel metabólico, como se evidencia en nuestros resultados, sería la consecuencia de este proceder en la práctica clínica (4 de los 5 pacientes que dejaron de estar en tratamiento en monoterapia con olanzapina habían presentado alteraciones metabólicas importantes al año de seguimiento).

Además, como ya se ha comentado, como factores predictores de la evolución a largo plazo del síndrome metabólico parecen encontrarse principalmente el colesterol HDL y el perímetro abdominal de forma que a peores valores iniciales, mayor probabilidad de mejoría a largo plazo.

Teniendo en cuenta la bibliografía consultada, nuestros datos contrastan con parte de la literatura actual, ya que se habla de que un mayor IMC tanto personal como familiar durante los primeros momentos de la enfermedad son predictores de una peor

evolución a largo plazo del síndrome metabólico en el tratamiento con antipsicóticos atípicos, tal y como comentan Gebhardt y cols.<sup>126</sup> Sin embargo, se encuentran referencias en la bibliografía, algunas de ellas ya en momentos evolutivos más avanzados de la enfermedad, acerca de una correlación inversa entre los parámetros iniciales y su evolución posterior, como en el artículo sobre la ganancia de peso de Cortés y cols.<sup>128</sup>, donde la asociación entre el incremento del IMC con antipsicóticos atípicos y el IMC inicial resultó ser negativa, lo mismo que apoyan Lipkovich y cols.<sup>125</sup> y Gentile<sup>24</sup> (a menor IMC inicial peor evolución del síndrome metabólico posterior). Estos datos, si bien hacen referencia a parámetros diferentes a los de nuestros resultados, son acordes con los mismos. Sin embargo, como ya se ha apuntado, la comparación con nuestro estudio es relativa, ya que el momento evolutivo de los pacientes es totalmente diferente, al ser el de la mayor parte de la bibliografía consultada primeros momentos de la enfermedad y en nuestro grupo pacientes en periodo de estado con un tratamiento de mantenimiento ya instaurado desde hace tiempo.

Todos estos datos a favor de que peores resultados analíticos al inicio del estudio dan lugar a una mejor evolución del síndrome metabólico a largo plazo podrían estar influidos, como hemos indicado anteriormente, por las características de nuestro grupo muestral, formado por pacientes psicóticos en tratamiento de mantenimiento y peculiar en cuanto a las características del apoyo y los programas terapéuticos recibidos en el hospital de día, con la implementación de controles analíticos, y terapias médicas asociadas en caso de ser precisas, medidas higiénico-dietéticas y programas psicoeducativos aplicados, lo que podría ayudar en la estabilización y control del síndrome metabólico. Sin embargo, al carecer de grupo de control adecuado, no se puede extrapolar estos resultados de forma generalizada, siendo necesarios estudios suplementarios.

Teniendo en cuenta todo esto, y que la salud mental y la salud física están íntimamente relacionadas, son necesarios controles frecuentes y adecuados de salud para asegurar que el paciente está recibiendo el mejor cuidado posible, tal y como señalan los consensos sobre salud física del paciente con esquizofrenia<sup>133</sup> y del paciente con trastorno bipolar<sup>134</sup>, de las Sociedades Españolas de Psiquiatría y Psiquiatría Biológica y cuyos decálogos se recogieron en las tablas 14 y 15.

Nuestros resultados están en coincidencia con la puntualización que Cornier y cols.<sup>199</sup> realizaron a la Organización Mundial de la Salud cuando ésta concluyó que, si bien el síndrome metabólico ha de ser considerado útil como un concepto educacional, su empleo está siendo limitado prácticamente como una herramienta diagnóstica, refiriendo que la importancia del concepto de síndrome metabólico es que ofrece una oportunidad para animar a los pacientes a hacer cambios en su estilo de vida que puedan atenuar los riesgos para los eventos cardiovasculares y metabólicos futuros<sup>200</sup>.

Una intervención psicofarmacológica junto a un pleno abordaje psicosocial, en que la psicoeducación es un eslabón fundamental, son esenciales para asegurar buenos resultados en el tratamiento, así como para hacer entender al paciente como minimizar los riesgos para su salud.

Los antipsicóticos atípicos son el tratamiento de elección hoy en día, a pesar de su impacto sobre la salud física, lo cual puede contribuir a una disminución de la calidad de vida del paciente, abandono de la medicación y recaída subsiguiente. Es por ello que los clínicos estamos obligados a promover y asegurar la psicoeducación y la calidad de vida de nuestros pacientes<sup>201</sup>. Esto, a través de un abordaje terapéutico multimodal, se ha logrado en nuestra muestra, tal y como se objetiva en los resultados obtenidos, donde se constata un aumento significativo en la percepción de la calidad de la vida objetivada por el propio paciente y una mejor actitud ante la medicación y sus efectos.

Las intervenciones no psicofarmacológicas pueden ser difíciles de poner en marcha pero son efectivas cuando se llevan a cabo de una forma adecuada y estructurada, tal y como se puede observar en una revisión de 16 estudios publicados entre el 2000 y el 2008 de Gabriele y cols.<sup>202</sup> en que se encontró que las intervenciones conductuales podían prevenir o revertir la ganancia de peso inducida por los antipsicóticos.

La alteración de la prolactina, ampliamente estudiada como efecto secundario de determinados antipsicóticos, de forma que según Leutch y cols. (2013)<sup>111</sup>, los antipsicóticos que más frecuentemente causan esta hiperprolactinemia son paliperidona y risperidona, mientras que con aripiprazol y quetiapina es menos frecuente que con placebo.

En nuestro estudio estos datos se ponen de manifiesto, aumentando de un 46,6% de pacientes en Visita Basal con hiperprolactinemia a un 65,5% a los 2 años, sobre todo

con paliperidona y risperidona inyectable de larga duración, encontrándose en estos casos un incremento estadísticamente significativo en la visita a 2 años.

A nivel genético, se obtiene una muestra en la que los pacientes son portadores más frecuentemente de los alelos de riesgo para los genes más estudiados en la actualidad, si bien sin existir diferencias significativas entre ellos.

Así, en relación a los distintos genes estudiados se pudo observar:

- 5-HTR2A → Al analizar los datos más llamativos de los polimorfismos de 5-HTR2A se encontró que a nivel de His425Tyr un 80% de la muestra presentó el alelo de riesgo (Tyr), En la población española se calcula un 7% de prevalencia para el alelo 452Tyr, según el estudio de López-Rodríguez y cols.<sup>161</sup> siendo llamativa la alta tasa de presentación del alelo de riesgo encontrado en nuestra muestra. Daba su relación con los niveles de péptido C, esta alta tasa de prevalencia en una muestra de enfermos mentales graves y su significación en la clínica deberá ser objeto de estudio.

- 5-HTR2C → En cuanto al polimorfismo Cys23Ser, la prevalencia en nuestra muestra para el homocigoto del alelo 23Ser concordaba con la encontrada en la literatura, según el estudio de Lappalainen y cols.<sup>158</sup>, que cifra la prevalencia en población caucásica en un 13%, mientras que en nuestra muestra fue del 16%.

En relación al polimorfismo -759C/T, un 84% de la muestra presentó el homocigoto C, lo que da lugar a un mayor riesgo de aumento del IMC y mayor riesgo de resistencia a insulina.

Todos estos datos relativos al estudio del 5-HTR2C apuntan hacia un mayor riesgo de la muestra a presentar aumento del IMC, aumento del péptido C y mayor resistencia insulínica.

- NPY rs5573 → la aparición de homocigosis para el alelo de riesgo en un 40% de la muestra expresa un alto porcentaje de pacientes en riesgo de aumento de peso en el tratamiento con antipsicóticos<sup>174</sup>.

- MTHFR rs1801131 → la presencia del homocigoto C en un 76% de la muestra (frente al 12% de la población habitual según el estudio de Martínez-Frías y cols.)<sup>170</sup>, habla de un mayor riesgo de resistencia a la insulina y tendencia a obesidad abdominal.
- DRD2 rs6277 (257CT) → en un 64% de la muestra se observó el homocigoto C, lo cual da lugar a un aumento del riesgo a tener efectos secundarios con los antipsicóticos, según Tsutsumi y cols.<sup>203</sup>
- CYP2D6\*4 G1934A → en comparación con la media española, que estudios de Menoyo y cols.<sup>162</sup> y Crescenti y cols.<sup>163</sup> cifran entre 13,8% y 16,5%, tan solo un 4% de la muestra presentaba el homocigoto para el alelo de riesgo (\*4), siendo un 68% de la muestra homocigótica para el alelo de no riesgo. Esto podría suponer una protección en nuestra muestra frente al riesgo de mayor masa corporal y para presentar efectos secundarios o mala respuesta al tratamiento en relación con este gen.

En cuanto al estudio entre la asociación de los diferentes parámetros diagnósticos del síndrome metabólico y los genes estudiados según esta división de la muestra entre ser portador de riesgo o no, el dato más representativo de los obtenidos fue la asociación estadística entre el presentar el alelo de riesgo del gen MTHFR y el mayor riesgo a aumentar de perímetro abdominal y el aumento del IMC a largo plazo, lo cual concuerda con los datos obtenidos del Panel del Síndrome Metabólico EuroEspes<sup>168</sup>. La presencia de este polimorfismo comporta una reducción de la actividad enzimática, con el consecuente mayor riesgo para el desarrollo de síndrome metabólico en combinación con el empleo de antipsicóticos atípicos, con un mayor riesgo de resistencia a la insulina y obesidad abdominal, lo cual aparece no únicamente en pacientes psicóticos, sino también en controles sanos<sup>169</sup>. La evidencia acumulada indica que la resistencia a la insulina (definida como la disminución de la capacidad de la insulina para ejercer sus acciones biológicas en tejidos diana, músculo esquelético, hígado, tejido adiposo) podría ser el factor etiológico común de las alteraciones de los componentes individuales del síndrome metabólico<sup>204</sup>, razón por la cual algunos autores prefieren denominarlo síndrome de resistencia a la insulina. Esta resistencia, al igual que la



obesidad, está claramente relacionada con una predisposición genética, entre ellos la alteración a nivel del gen MTHFR.

No se puede concluir este trabajo sin señalar algunas de sus limitaciones y puntos fuertes. Así, como limitaciones cabe señalar en primer lugar el tamaño muestral del estudio que impide una adecuada comparación entre las acciones de los distintos antipsicóticos atípicos respecto al síndrome metabólico.

Otra limitación vendría derivada de la ausencia del grupo control y de las características particulares del grupo muestral (pacientes en tratamiento de mantenimiento con un antipsicótico atípico en un programa integral con tratamiento psicofarmacológico, psicológico y psicosocial, control de problemas somáticos, con apoyo tanto a nivel tanto individual como familiar, integrados en programas psicoeducativos, de educación para la salud, de cumplimiento terapéutico, de medidas higiénico-dietéticas,...). Esto hace que nuestros hallazgos no puedan generalizarse a jóvenes con primeros episodios de esquizofrenia o pacientes tratados con combinación de antipsicóticos o, incluso, a pacientes psicóticos en tratamiento de mantenimiento en la comunidad.

Además, las pérdidas de seguimiento, si bien habituales en todo estudio prospectivo, y que han intentado estudiarse en la medida de lo posible por medio de la técnica de LOCF, pueden suponer también un sesgo potencial para la valoración de los pacientes que finalizan el periodo de control. La causa sería una posible sobreestimación de los efectos secundarios en los pacientes en tratamiento con los antipsicóticos mejor tolerados<sup>24</sup>. Esta posibilidad se explicó, anteriormente, en el caso de pacientes en tratamiento con olanzapina, que por presentar alteraciones metabólicas graves en las fases iniciales del estudio se les retiró dicho fármaco, sustituyéndolo por un antipsicótico mejor tolerado. Al realizar esta sustitución, los efectos del nuevo antipsicótico podrían pasar a sobrevalorarse, mientras que se infravaloraría el potencial riesgo de desarrollo de síndrome metabólico bajo tratamiento por olanzapina.

Otra posible limitación metodológica, derivada del empleo de otros tratamientos coadyuvantes que podrían incrementar el riesgo de desarrollo de alteraciones metabólicas y cardiovasculares ha sido, al menos parcialmente, desestimada en el análisis de los diferentes resultados obtenidos.

Como punto fuerte debemos insistir en las características peculiares de la muestra anteriormente señaladas, que si bien pueden limitar la generalización de los resultados,

abre, a nuestro entender, un camino a recorrer, al permitir sugerir que el abordaje de los pacientes psicóticos en tratamiento con antipsicóticos atípicos a largo plazo con programas integrales, permitirían el control de los factores físicos implicados en el síndrome metabólico, evitando su desarrollo progresivo y logrando así, al menos, no empeorar la carga de enfermedad que, en sí misma, llevan asociadas la esquizofrenia y otras enfermedades mentales graves.

Además, la escasez de estudios a largo plazo en pacientes con tratamiento de mantenimiento con antipsicóticos atípicos en monoterapia realza el valor de este trabajo, ya que como antes se señaló, la mayor parte de los estudios existentes, a pesar del tipo de tratamiento sobre el que basan, suelen ser a corto plazo y en fases iniciales de la enfermedad.

# **CONCLUSIONES**

## 10. CONCLUSIONES

Los datos obtenidos en el seguimiento a dos años de los pacientes incluidos en el estudio nos permiten extraer las siguientes conclusiones:

1. Existe una proporción elevada de sobrepeso y obesidad entre los pacientes en tratamiento de mantenimiento con antipsicóticos atípicos.
2. Suministrar información acerca de hábitos de vida saludable e integrar a los pacientes en programas psicoeducativos podrían constituir herramientas de control del desarrollo de sobrepeso y de la posible aparición del síndrome metabólico, si bien al no existir grupo control adecuado en la muestra estos datos no son concluyentes.
3. El empleo de un abordaje terapéutico multimodal (combinación de intervenciones farmacológicas, psicológicas y psicosociales), conlleva a un aumento significativo en la percepción de la calidad de la vida objetivada por el propio paciente y a una mejor actitud ante la medicación y sus efectos.
4. Los diferentes parámetros del síndrome metabólico no siguen un curso de empeoramiento progresivo clínicamente significativo a largo plazo. No se evidencia, en nuestra muestra, una asociación entre la progresión evolutiva del síndrome metabólico y el tratamiento con los diferentes antipsicóticos atípicos a estudio a dos años.
5. Como factores predictores de la evolución del síndrome metabólico a largo plazo se encuentran principalmente los niveles de colesterol HDL y el perímetro abdominal, de forma que a peores valores iniciales, mayor probabilidad de mejoría a largo plazo.
6. La paliperidona y la risperidona inyectable de larga duración inducen un incremento de los niveles de prolactina en pacientes en tratamiento antipsicótico a largo plazo.
7. La presencia del alelo de riesgo del gen MTHFR constituye un factor contribuyente para el aumento del perímetro abdominal y del IMC a largo plazo.

# **ANEXOS**

## **11. ANEXOS**

### **11.1 Protocolo de recogida de datos**

### **11.2 Cuestionario de Calidad de Vida (QOL)**

### **11.3 Inventario de Actitudes hacia la Medicación (DAI-10)**

### **11.4 Parámetros objeto de la investigación analizados a lo largo del seguimiento:**

#### **Visitas de Seguimiento I, II y IV**

##### **11.4.1 Visita de Seguimiento I (3 meses).**

- A. Hábitos de salud
- B. Datos de exploración física
- C. Datos analíticos
- D. Tratamiento antipsicótico
- E. Otros tratamientos

##### **11.4.2 Visita de Seguimiento II (6 meses)**

- A. Hábitos de salud
- B. Datos de exploración física
- C. Datos analíticos
- D. Tratamiento antipsicótico
- E. Otros tratamientos

##### **11.4.3 Visita de Seguimiento IV (18 meses)**

- A. Hábitos de salud
- B. Datos de exploración física
- C. Datos analíticos
- D. Tratamiento antipsicótico
- E. Otros tratamientos

### **11.5 Análisis de los tratamientos coadyuvantes**

### **11.6 Análisis de la evolución de los criterios diagnóstico del síndrome metabólico en relación con el antipsicótico atípico empleado**

Número de Historia: \_\_\_\_\_

# PROTOCOLO

# RMC

## **HOJA DE INFORMACIÓN AL PACIENTE**

Su médico le ha ofrecido participar en este estudio epidemiológico. Su participación es voluntaria. Si lo desea puede consultar con sus familiares y amigos antes de tomar una decisión. Si finalmente decide no participar, su decisión no le supondrá ningún perjuicio en sus cuidados médicos. Si decide abandonar el estudio, su decisión no afectará a ningún otro tratamiento que pudiera recibir en el futuro.

El objetivo de este estudio es analizar la evolución de la salud física a largo plazo de pacientes en tratamiento con antipsicóticos atípicos y de posibles factores predictores de riesgo metabólico y cardiovascular, con mediciones antropométricas (peso, IMC, perímetro abdominal), de constantes vitales (TA y pulso) y analíticas (Colesterol total, C-HDL, C-LDL, Triglicéridos, Glucosa, Ac. Úrico, Proteínas totales, GOT, GPT, GGT, FA, Bilirrubina, Sodio, Potasio, Cloro, T<sub>3</sub>total, T<sub>3</sub>libre, T<sub>4</sub>total, T<sub>4</sub>libre, TSH y PRL) con el fin de observar su posible relación con factores genéticos, con el empleo de diferentes antipsicóticos y su posible control y/o modificación con medidas psicoeducativas.

A lo largo del tiempo del estudio se realizarán distintas pruebas y procedimientos habituales de la práctica clínica, tales como analíticas y medidas de constantes o cuestionarios de salud.



## **FORMULARIO DE CONSENTIMIENTO INFORMADO**

Yo, \_\_\_\_\_  
(nombre y apellidos)

He leído la hoja de información que se me ha entregado, he podido hacer preguntas sobre el estudio y he recibido suficiente información sobre el estudio.

He hablado con: \_\_\_\_\_  
(nombre del investigador)

Comprendo que mi participación es voluntaria.

Recibo una copia de este formulario.

Comprendo que puedo retirarme del estudio:

Cuando quiera

Sin tener que dar explicaciones

Sin que repercuta en mis cuidados médicos

Presto libremente mi conformidad a participar en el estudio

\_\_\_\_\_  
Fecha

\_\_\_\_\_  
Firma del participante o representante

\_\_\_\_\_  
Fecha

\_\_\_\_\_  
Firma del investigador

**1-VISITA BASAL (MES 0)** Fecha visita: --/--/----

## 1. CRITERIOS DE SELECCIÓN, DATOS DEL PACIENTE Y ESCALAS

### CRITERIOS DE INCLUSIÓN

1. Pacientes de ambos sexos mayores de 18 años.
2. Pacientes diagnosticados de esquizofrenia, trastorno esquizoafectivo o trastorno bipolar en tratamiento con antipsicóticos, permitiéndose el empleo de un antipsicótico atípico oral asociado a antipsicóticos clásicos orales y la asociación de antipsicóticos depot junto con antipsicóticos atípicos y/o clásicos orales.
3. Consentimiento informado por escrito.

### CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

1. Pacientes con incapacidad para cumplimentar o entender cuestionarios de salud formulados en castellano.
2. Pacientes en tratamiento con antipsicóticos con un diagnóstico distinto a los considerados en los criterios de inclusión.
3. Pacientes tratados con más de un antipsicótico oral atípico al mismo tiempo.

### DATOS SOCIODEMOGRÁFICOS

Nº de Historia: \_\_\_\_\_

Fecha visita basal: --/--/----

Fecha de Nacimiento: \_\_ / \_\_ / \_\_\_\_

Sexo:  Hombre  
 Mujer

Estado Civil:

- Soltero/a
- Casado/a
- Viviendo en pareja
- Viudo/a
- Separado/a

Convivencia:

- Familia de origen
- Familia propia
- Amigos
- Piso tutelado
- Solo

Años de Escolaridad: \_\_ años

Nivel de Estudios:

- Sin estudios
- Enseñanza primaria
- Enseñanza secundaria
- Estudios medios
- Estudios superiores

Situación Laboral:

- Activo
- Parado
- Trabajo protegido
- Baja por incapacidad laboral transitoria
- Baja por incapacidad laboral permanente
- Jubilado
- Tareas domésticas
- Estudiante

CUESTIONARIOS DE SALUD:

- Escala de CCV: PT \_\_\_\_
- Escala de DAI-10: PT \_\_\_\_

## 2. HÁBITOS DE SALUD

Tabaco:  No fumador  Ex-fumador (más de 1 año)  Fumador  Años de hábito  
Indicar cantidad de cigarrillos diarios  
 cigarrillos/día

Alcohol:  No  Si  Años de hábito

Tipo de consumo:  Diario  
 Esporádico

Indicar tipo y cantidad de alcohol consumido por semana

Cerveza  unidades/sem Vino  unidades/sem Licores  unidades/sem

(nota: una unidad de alcohol es igual a media pinta o 236 ml de cerveza, una copa de vino, una medida de licor o equivalente)

Otros tóxicos:  No  Si  Años de hábito

Indicar tipo de sustancia y cantidad diaria

	Tipo de Consumo	Cantidad
<input type="checkbox"/> Cocaína	<input type="checkbox"/> Diario <input type="checkbox"/> Esporádico	<input type="text"/>
<input type="checkbox"/> Cannabis	<input type="checkbox"/> Diario <input type="checkbox"/> Esporádico	<input type="text"/>
<input type="checkbox"/> Opiáceos	<input type="checkbox"/> Diario <input type="checkbox"/> Esporádico	<input type="text"/>
<input type="checkbox"/> Sedantes, hipnóticos o ansiolíticos	<input type="checkbox"/> Diario <input type="checkbox"/> Esporádico	<input type="text"/>
<input type="checkbox"/> Cafeína	<input type="checkbox"/> Diario <input type="checkbox"/> Esporádico	<input type="text"/>

## 3. DIAGNÓSTICO SEGÚN DSM-IV-TR

Eje I:  F20 Esquizofrenia  
 F25 Trastorno Esquizoafectivo  
 F31 Trastorno Bipolar

Fecha del diagnóstico principal: --/--/----

Eje II:  Retraso Mental

Trastorno de Personalidad:

- F60.0 Trastorno Paranoide de la personalidad
- F60.1 Trastorno Esuizoide de la personalidad
- F21 Trastorno Esquizotípico de la personalidad
- F60.3 Trastorno Límite de la personalidad
- F60.4 Trastorno Histriónico de la personalidad
- F60.8 Trastorno Narcisista de la personalidad
- F60.6 Trastorno de la personalidad por evitación
- F60.7 Trastorno de la personalidad por dependencia
- F60.5 Trastorno Obsesivo-compulsivo de la personalidad
- F60.9 Trastorno de la personalidad no especificado

#### 4. RIESGO CARDIOVASCULAR, EXPLORACIÓN FÍSICA Y ANALÍTICA

### ANTECEDENTES PERSONALES Y FAMILIARES DE RIESGO CARDIOVASCULAR

	Antecedentes Personales		Antecedentes Familiares	
	SI	NO	SI	NO
<b>Patología cardiovascular</b>				
Hipertension arterial				
Cardiopatía isquémica				
Insuficiencia cardíaca				
Accidente cerebrovascular				
Hipertrofia ventricular izquierda				
Arteriopatía periférica				
<b>Alteraciones Glucémicas</b>				
Intolerancia a la glucosa				
DM tipo 1				
DM tipo 2				
<b>Alteraciones Lipídicas</b>				
Hipercolesterolemia				
Hipertrigliceridemia				
Mixta				
<b>Hiperuricemia</b>				
<b>Alteraciones Hormonales</b>				
Hipertiroidismo				
Hipertiroidismo subclínico				
Hipotiroidismo				
Hiperprolactinemia				

#### EXPLORACIÓN FÍSICA

Peso: \_\_ , \_\_ kg

Talla: \_\_ , \_\_ cm.

Perímetro abdominal: \_\_ , \_\_ cm.

Frecuencia Cardíaca: \_\_ lpm.

IMC: \_\_ , \_\_ kg/m<sup>2</sup>

PAS: \_\_ mmHg

PAD: \_\_ mmHg

#### PERFIL METABÓLICO

Colesterol Total: \_\_ , \_\_ mg/dl

C-HDL: \_\_ , \_\_ mg/dl

C-LDL: \_\_ , \_\_ mg/dl

Triglicéridos: \_\_ , \_\_ mg/dl

Glucosa en ayunas: \_\_ , \_\_ mg/dl

Ácido Úrico: \_\_ , \_\_ mg/dl

#### PERFIL HEPÁTICO

PT: \_\_ , \_\_ gr/dl

GOT: \_\_ U/l

GPT: \_\_ U/l

GGT: \_\_ U/l

Fosfatasa Alcalina: \_\_ U/l

Bilirrubina Total: \_\_ , \_\_ mg/dl

Bilirrubina Directa: \_\_ , \_\_ mg/dl

Bilirrubina Indirecta: \_\_ , \_\_ mg/dl

#### IONES

Sodio: \_\_ , \_\_ mEq/l

Potasio: \_\_ , \_\_ mEq/l

Cloruros: \_\_ , \_\_ mEq/l

#### PERFIL HORMONAL

T<sub>3</sub> total: \_\_ , \_\_ ng/dl

T<sub>3</sub> libre: \_\_ , \_\_ pg/dl

T<sub>4</sub> total: \_\_ , \_\_ µg/dl

T<sub>4</sub> libre: \_\_ , \_\_ ng/dl

TSH: \_\_ , \_\_ uUI/ml

PRL: \_\_ , \_\_ ngr/dl

## 5. INFORMACIÓN HIGIENICO-DIETÉTICA Y PSICOEDUCACIÓN

1. ¿Cuales son sus hábitos dietéticos?

Dieta hipocalórica	<input type="checkbox"/> Si	<input type="checkbox"/> No
Dieta hiposódica	<input type="checkbox"/> Si	<input type="checkbox"/> No
Dieta baja en grasas	<input type="checkbox"/> Si	<input type="checkbox"/> No
Fibra alimentaria	<input type="checkbox"/> Si	<input type="checkbox"/> No

2. ¿Realiza actividad física de forma habitual?

- Actividad nula: cama, sillón, sofá, etc.
- Actividad ligera: 45 minutos 3 días a la semana
- Actividad mediana: 45 – 60 minutos de 3 a 5 días a la semana
- Actividad intensa: 60 – 120 minutos más de 5 días a la semana
- Actividad muy intensa: más de 2 horas al día

3. Educación sanitaria: Programa Psicoeducativo para Tr. Psicótico o Tr. Bipolar en su caso.

- No realizado
- Realizado

## 6. TRATAMIENTO ANTIPSICÓTICO Y TRATAMIENTO CONCOMITANTE

### Tratamiento Antipsicótico Atípico Oral

Antipsicótico Atípico Oral	Dosis	Fecha Inicio
<input type="checkbox"/> Aripiprazol		
<input type="checkbox"/> Amisulpiride		
<input type="checkbox"/> Clozapina		
<input type="checkbox"/> Olanzapina		
<input type="checkbox"/> Paliperidona		
<input type="checkbox"/> Quetiapina		
<input type="checkbox"/> Risperidona		
<input type="checkbox"/> Ziprasidona		

### Tratamiento Antipsicótico Típico Oral

- No
- Si :

Antipsicótico Típico Oral	Dosis	Fecha Inicio
<input type="checkbox"/> Clotiapina		
<input type="checkbox"/> Haloperidol		
<input type="checkbox"/> Levomepromazina		
<input type="checkbox"/> Tiaprida		

### Tratamiento Antipsicótico Depot

- No
- Si:

Antipsicótico Depot	Dosis	Fecha Inicio
<input type="checkbox"/> Risperidona inyectable de larga duración		
<input type="checkbox"/> Flufenazina Decanoato		
<input type="checkbox"/> Zuclopentixol		

### OTROS TRATAMIENTOS CONCOMITANTES

	Dosis	Fecha Inicio
<input type="checkbox"/> Eutimizantes		
<input type="checkbox"/> Litio		
<input type="checkbox"/> Carbamazepina		
<input type="checkbox"/> Gabapentina		
<input type="checkbox"/> Lamotrigina		
<input type="checkbox"/> Levetiracetam		
<input type="checkbox"/> Oxcarbazepina		
<input type="checkbox"/> Pregabalina		
<input type="checkbox"/> Topiramato		
<input type="checkbox"/> Valproato		
<input type="checkbox"/> Benzodiacepinas		
<input type="checkbox"/> Hipnóticos		
<input type="checkbox"/> Antiparkinsonianos		
<input type="checkbox"/> Antidepresivos		

**2- VISITA SEGUIMIENTO I (MES 3)** Fecha visita --/--/----

**1. CONTINUACION DEL PACIENTE EN EL ESTUDIO Y SITUACIÓN LABORAL**

**CONTINUACIÓN DEL PACIENTE EN EL ESTUDIO**

- Si
- No. Indicar la causa:
  - Por decisión del investigador
  - Incumplimiento del protocolo
  - A petición del paciente
  - Pérdida del seguimiento
  - Reagudización de la enfermedad
  - Fallecimiento
  - Motivos desconocidos
  - Acontecimiento adverso
  - Otras causas, especificar: \_\_\_\_\_

**SITUACIÓN LABORAL**

- Activo
- Parado
- Trabajo protegido
- Baja por incapacidad laboral transitoria
- Baja por incapacidad laboral permanente
- Jubilado
- Tareas domésticas
- Estudiante

## 2. HABITOS DE SALUD, EXPLORACIÓN FÍSICA Y ANALÍTICA

### HÁBITOS DE SALUD

Tabaco: Abandono de hábito  No  Si  días desde abandono

Indicar cantidad de cigarrillos diarios

cigarrillos/día

Alcohol: Abandono del hábito  No  Si  días desde abandono

Indicar tipo y cantidad de alcohol consumido por semana

Cerveza  unidades/sem Vino  unidades/sem Licores  unidades/sem

(nota: una unidad de alcohol es igual a media pinta o 236 ml de cerveza, una copa de vino, una medida de licor o equivalente)

Otros tóxicos: Abandono del hábito  No  Si  días desde abandono

Indicar tipo de sustancia y cantidad diaria

	Tipo de Consumo	Cantidad
<input type="checkbox"/> Cocaína	<input type="checkbox"/> Diario <input type="checkbox"/> Esporádico	<input type="text"/>
<input type="checkbox"/> Cannabis	<input type="checkbox"/> Diario <input type="checkbox"/> Esporádico	<input type="text"/>
<input type="checkbox"/> Opiáceos	<input type="checkbox"/> Diario <input type="checkbox"/> Esporádico	<input type="text"/>
<input type="checkbox"/> Sedantes, hipnóticos o ansiolíticos	<input type="checkbox"/> Diario <input type="checkbox"/> Esporádico	<input type="text"/>
<input type="checkbox"/> Cafeína	<input type="checkbox"/> Diario <input type="checkbox"/> Esporádico	<input type="text"/>

### EXPLORACIÓN FÍSICA

Peso:  ,  kg

Talla:  ,  cm.

Perímetro abdominal:  ,  cm.

Frecuencia Cardíaca:  lpm.

IMC:  ,  kg/m<sup>2</sup>

PAS:  mmHg

PAD:  mmHg

### PERFIL METABÓLICO

Colesterol Total:  ,  mg/dl

C-HDL:  ,  mg/dl

C-LDL:  ,  mg/dl

Triglicéridos:  ,  mg/dl

Glucosa en ayunas:  ,  mg/dl

Ácido Úrico:  ,  mg/dl

### PERFIL HEPÁTICO

PT:  ,  gr/dl

GOT:  U/l

GPT:  U/l

GGT:  U/l

Fosfatasa Alcalina:  U/l

Bilirrubina Total:  ,  mg/dl

Bilirrubina Directa:  ,  mg/dl

Bilirrubina Indirecta:  ,  mg/dl

### IONES

Sodio:  ,  mEq/l

Potasio:  ,  mEq/l

Cloruros:  ,  mEq/l

### PERFIL HORMONAL

T<sub>3</sub> total:  ,  ng/dl

T<sub>3</sub> libre:  ,  pg/dl

T<sub>4</sub> total:  ,  µg/dl

T<sub>4</sub> libre:  ,  ng/dl

TSH:  ,  uUI/ml

PRL:  ,  ngr/dl

HA SURGIDO ALGUNA ENFERMEDAD CONCOMITANTE

\_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_



### 3. TRATAMIENTO ANTIPSICÓTICO Y TRATAMIENTO CONCOMITANTE

#### Tratamiento Antipsicótico Atípico Oral

Antipsicótico Atípico Oral	Dosis	Fecha Inicio
<input type="checkbox"/> Aripiprazol		
<input type="checkbox"/> Amisulpiride		
<input type="checkbox"/> Clozapina		
<input type="checkbox"/> Olanzapina		
<input type="checkbox"/> Paliperidona		
<input type="checkbox"/> Quetiapina		
<input type="checkbox"/> Risperidona		
<input type="checkbox"/> Ziprasidona		

#### Tratamiento Antipsicótico Típico Oral

- No
- Si :

Antipsicótico Típico Oral	Dosis	Fecha Inicio
<input type="checkbox"/> Clotiapina		
<input type="checkbox"/> Haloperidol		
<input type="checkbox"/> Levomepromazina		
<input type="checkbox"/> Tiaprida		

#### Tratamiento Antipsicótico Depot

- No
- Si:

Antipsicótico Depot	Dosis	Fecha Inicio
<input type="checkbox"/> Risperidona inyectable de larga duración		
<input type="checkbox"/> Flufenazina Decanoato		
<input type="checkbox"/> Zuclopentixol		

#### OTROS TRATAMIENTOS CONCOMITANTES

	Dosis	Fecha Inicio
<input type="checkbox"/> Eutimizantes		
<input type="checkbox"/> Litio		
<input type="checkbox"/> Carbamazepina		
<input type="checkbox"/> Gabapentina		
<input type="checkbox"/> Lamotrigina		
<input type="checkbox"/> Levetiracetam		
<input type="checkbox"/> Oxcarbazepina		
<input type="checkbox"/> Pregabalina		
<input type="checkbox"/> Topiramato		
<input type="checkbox"/> Valproato		
<input type="checkbox"/> Benzodiacepinas		
<input type="checkbox"/> Hipnóticos		
<input type="checkbox"/> Antiparkinsonianos		
<input type="checkbox"/> Antidepresivos		

**3- VISITA SEGUIMIENTO II (MES 6)** Fecha visita: --/--/----

**1. CONTINUACIÓN DEL PACIENTE EN EL ESTUDIO Y SITUACIÓN LABORAL**

**CONTINUACIÓN DEL PACIENTE EN EL ESTUDIO**

- Si
- No. Indicar la causa:
  - Por decisión del investigador
  - Incumplimiento del protocolo
  - A petición del paciente
  - Pérdida del seguimiento
  - Reagudización de la enfermedad
  - Fallecimiento
  - Motivos desconocidos
  - Acontecimiento adverso
  - Otras causas, especificar: \_\_\_\_\_

**SITUACIÓN LABORAL**

- Activo
- Parado
- Trabajo protegido
- Baja por incapacidad laboral transitoria
- Baja por incapacidad laboral permanente
- Jubilado
- Tareas domésticas
- Estudiante

## 2. HÁBITOS DE SALUD, EXPLORACIÓN FÍSICA Y ANALÍTICA.

### HÁBITOS DE SALUD

Tabaco: Abandono de hábito  No  Si  días desde abandono  
Indicar cantidad de cigarrillos diarios  
 cigarrillos/día

Alcohol: Abandono del hábito  No  Si  días desde abandono  
Indicar tipo y cantidad de alcohol consumido por semana  
Cerveza  unidades/sem Vino  unidades/sem Licores  unidades/sem  
(nota: una unidad de alcohol es igual a media pinta o 236 ml de cerveza, una copa de vino, una medida de licor o equivalente)

Otros tóxicos: Abandono del hábito  No  Si  días desde abandono  
Indicar tipo de sustancia y cantidad diaria

	Tipo de Consumo	Cantidad
<input type="checkbox"/> Cocaína	<input type="checkbox"/> Diario <input type="checkbox"/> Esporádico	<input type="text"/>
<input type="checkbox"/> Cannabis	<input type="checkbox"/> Diario <input type="checkbox"/> Esporádico	<input type="text"/>
<input type="checkbox"/> Opiáceos	<input type="checkbox"/> Diario <input type="checkbox"/> Esporádico	<input type="text"/>
<input type="checkbox"/> Sedantes, hipnóticos o ansiolíticos	<input type="checkbox"/> Diario <input type="checkbox"/> Esporádico	<input type="text"/>
<input type="checkbox"/> Cafeína	<input type="checkbox"/> Diario <input type="checkbox"/> Esporádico	<input type="text"/>

### EXPLORACIÓN FÍSICA

Peso:  ,  kg

Talla:  ,  cm.

Perímetro abdominal:  ,  cm.

Frecuencia Cardíaca:  lpm.

IMC:  ,  kg/m<sup>2</sup>

PAS:  mmHg

PAD:  mmHg

### PERFIL METABÓLICO

Colesterol Total:  ,  mg/dl

C-HDL:  ,  mg/dl

C-LDL:  ,  mg/dl

Triglicéridos:  ,  mg/dl

Glucosa en ayunas:  ,  mg/dl

Ácido Úrico:  ,  mg/dl

### PERFIL HEPÁTICO

PT:  ,  gr/dl

GOT:  U/l

GPT:  U/l

GGT:  U/l

Fosfatasa Alcalina:  U/l

Bilirrubina Total:  ,  mg/dl

Bilirrubina Directa:  ,  mg/dl

Bilirrubina Indirecta:  ,  mg/dl

### IONES

Sodio:  ,  mEq/l

Potasio:  ,  mEq/l

Cloruros:  ,  mEq/l

### PERFIL HORMONAL

T<sub>3</sub> total:  ,  ng/dl

T<sub>3</sub> libre:  ,  pg/dl

T<sub>4</sub> total:  ,  µg/dl

T<sub>4</sub> libre:  ,  ng/dl

TSH:  ,  uUI/ml

PRL:  ,  ngr/dl

HA SURGIDO ALGUNA ENFERMEDAD CONCOMITANTE

\_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_

### 3. TRATAMIENTO ANTIPSICÓTICO Y TRATAMIENTO CONCOMITANTE

#### Tratamiento Antipsicótico Atípico Oral

Antipsicótico Atípico Oral	Dosis	Fecha Inicio
<input type="checkbox"/> Aripiprazol		
<input type="checkbox"/> Amisulpiride		
<input type="checkbox"/> Clozapina		
<input type="checkbox"/> Olanzapina		
<input type="checkbox"/> Paliperidona		
<input type="checkbox"/> Quetiapina		
<input type="checkbox"/> Risperidona		
<input type="checkbox"/> Ziprasidona		

#### Tratamiento Antipsicótico Típico Oral

- No
- Si :

Antipsicótico Típico Oral	Dosis	Fecha Inicio
<input type="checkbox"/> Clotiapina		
<input type="checkbox"/> Haloperidol		
<input type="checkbox"/> Levomepromazina		
<input type="checkbox"/> Tiaprida		

#### Tratamiento Antipsicótico Depot

- No
- Si:

Antipsicótico Depot	Dosis	Fecha Inicio
<input type="checkbox"/> Risperidona inyectable de larga duración		
<input type="checkbox"/> Flufenazina Decanoato		
<input type="checkbox"/> Zuclopentixol		

#### OTROS TRATAMIENTOS CONCOMITANTES

	Dosis	Fecha Inicio
<input type="checkbox"/> Eutimizantes		
<input type="checkbox"/> Litio		
<input type="checkbox"/> Carbamazepina		
<input type="checkbox"/> Gabapentina		
<input type="checkbox"/> Lamotrigina		
<input type="checkbox"/> Levetiracetam		
<input type="checkbox"/> Oxcarbazepina		
<input type="checkbox"/> Pregabalina		
<input type="checkbox"/> Topiramato		
<input type="checkbox"/> Valproato		
<input type="checkbox"/> Benzodiacepinas		
<input type="checkbox"/> Hipnóticos		
<input type="checkbox"/> Antiparkinsonianos		
<input type="checkbox"/> Antidepresivos		

**4- VISITA SEGUIMIENTO III (MES 12)** Fecha visita: --/--/----

**1. CONTINUACIÓN DEL PACIENTE EN EL ESTUDIO Y SITUACIÓN LABORAL**

**CONTINUACIÓN DEL PACIENTE EN EL ESTUDIO**

- Si
- No. Indicar la causa:
  - Por decisión del investigador
  - Incumplimiento del protocolo
  - A petición del paciente
  - Pérdida del seguimiento
  - Reagudización de la enfermedad
  - Fallecimiento
  - Motivos desconocidos
  - Acontecimiento adverso
  - Otras causas, especificar: \_\_\_\_\_

**SITUACIÓN LABORAL**

- Activo
- Parado
- Trabajo protegido
- Baja por incapacidad laboral transitoria
- Baja por incapacidad laboral permanente
- Jubilado
- Tareas domésticas
- Estudiante

## 2. HÁBITOS DE SALUD, EXPLORACIÓN FÍSICA Y ANALÍTICA

### HÁBITOS DE SALUD

Tabaco: Abandono de hábito  No  Si  días desde abandono  
Indicar cantidad de cigarrillos diarios  
 cigarrillos/día

Alcohol: Abandono del hábito  No  Si  días desde abandono  
Indicar tipo y cantidad de alcohol consumido por semana  
Cerveza  unidades/sem Vino  unidades/sem Licores  unidades/sem  
(nota: una unidad de alcohol es igual a media pinta o 236 ml de cerveza, una copa de vino, una medida de licor o equivalente)

Otros tóxicos: Abandono del hábito  No  Si  días desde abandono  
Indicar tipo de sustancia y cantidad diaria

	Tipo de Consumo	Cantidad
<input type="checkbox"/> Cocaína	<input type="checkbox"/> Diario <input type="checkbox"/> Esporádico	<input type="text"/>
<input type="checkbox"/> Cannabis	<input type="checkbox"/> Diario <input type="checkbox"/> Esporádico	<input type="text"/>
<input type="checkbox"/> Opiáceos	<input type="checkbox"/> Diario <input type="checkbox"/> Esporádico	<input type="text"/>
<input type="checkbox"/> Sedantes, hipnóticos o ansiolíticos	<input type="checkbox"/> Diario <input type="checkbox"/> Esporádico	<input type="text"/>
<input type="checkbox"/> Cafeína	<input type="checkbox"/> Diario <input type="checkbox"/> Esporádico	<input type="text"/>

### EXPLORACIÓN FÍSICA

Peso:  ,  kg  
Talla:  ,  cm.  
Perímetro abdominal:  ,  cm.  
Frecuencia Cardíaca:  lpm.

IMC:  ,  kg/m<sup>2</sup>  
PAS:  mmHg  
PAD:  mmHg

### PERFIL METABÓLICO

Colesterol Total:  ,  mg/dl  
C-HDL:  ,  mg/dl  
C-LDL:  ,  mg/dl  
Triglicéridos:  ,  mg/dl  
Glucosa en ayunas:  ,  mg/dl  
Ácido Úrico:  ,  mg/dl

### PERFIL HEPÁTICO

PT:  ,  gr/dl  
GOT:  U/l  
GPT:  U/l  
GGT:  U/l  
Fosfatasa Alcalina:  U/l  
Bilirrubina Total:  ,  mg/dl  
Bilirrubina Directa:  ,  mg/dl  
Bilirrubina Indirecta:  ,  mg/dl

### IONES

Sodio:  ,  mEq/l  
Potasio:  ,  mEq/l  
Cloruros:  ,  mEq/l

### PERFIL HORMONAL

T<sub>3</sub> total:  ,  ng/dl  
T<sub>3</sub> libre:  ,  pg/dl  
T<sub>4</sub> total:  ,  µg/dl  
T<sub>4</sub> libre:  ,  ng/dl  
TSH:  ,  uUI/ml  
PRL:  ,  ngr/dl

HA SURGIDO ALGUNA ENFERMEDAD CONCOMITANTE

\_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_

### 3. TRATAMIENTO ANTIPSICÓTICO Y TRATAMIENTO CONCOMITANTE

#### Tratamiento Antipsicótico Atípico Oral

Antipsicótico Atípico Oral	Dosis	Fecha Inicio
<input type="checkbox"/> Aripiprazol		
<input type="checkbox"/> Amisulpiride		
<input type="checkbox"/> Clozapina		
<input type="checkbox"/> Olanzapina		
<input type="checkbox"/> Paliperidona		
<input type="checkbox"/> Quetiapina		
<input type="checkbox"/> Risperidona		
<input type="checkbox"/> Ziprasidona		

#### Tratamiento Antipsicótico Típico Oral

- No
- Si :

Antipsicótico Típico Oral	Dosis	Fecha Inicio
<input type="checkbox"/> Clotiapina		
<input type="checkbox"/> Haloperidol		
<input type="checkbox"/> Levomepromazina		
<input type="checkbox"/> Tiaprida		

#### Tratamiento Antipsicótico Depot

- No
- Si:

Antipsicótico Depot	Dosis	Fecha Inicio
<input type="checkbox"/> Risperidona inyectable de larga duración		
<input type="checkbox"/> Flufenazina Decanoato		
<input type="checkbox"/> Zuclopentixol		

#### OTROS TRATAMIENTOS CONCOMITANTES

	Dosis	Fecha Inicio
<input type="checkbox"/> Eutimizantes		
<input type="checkbox"/> Litio		
<input type="checkbox"/> Carbamazepina		
<input type="checkbox"/> Gabapentina		
<input type="checkbox"/> Lamotrigina		
<input type="checkbox"/> Levetiracetam		
<input type="checkbox"/> Oxcarbazepina		
<input type="checkbox"/> Pregabalina		
<input type="checkbox"/> Topiramato		
<input type="checkbox"/> Valproato		
<input type="checkbox"/> Benzodiacepinas		
<input type="checkbox"/> Hipnóticos		
<input type="checkbox"/> Antiparkinsonianos		
<input type="checkbox"/> Antidepresivos		

**5-VISITA SEGUIMIENTO IV (MES 18)** Fecha visita: --/--/----

**1. CONTINUACIÓN DEL PACIENTE EN EL ESTUDIO Y SITUACIÓN LABORAL**

**CONTINUACIÓN DEL PACIENTE EN EL ESTUDIO**

- Si
- No. Indicar la causa:
  - Por decisión del investigador
  - Incumplimiento del protocolo
  - A petición del paciente
  - Pérdida del seguimiento
  - Reagudización de la enfermedad
  - Fallecimiento
  - Motivos desconocidos
  - Acontecimiento adverso
  - Otras causas, especificar: \_\_\_\_\_

**SITUACIÓN LABORAL**

- Activo
- Parado
- Trabajo protegido
- Baja por incapacidad laboral transitoria
- Baja por incapacidad laboral permanente
- Jubilado
- Tareas domésticas
- Estudiante



## 2. HÁBITOS DE SALUD, EXPLORACIÓN FÍSICA Y ANALÍTICA

### HÁBITOS DE SALUD

Tabaco: Abandono de hábito  No  Si  días desde abandono  
Indicar cantidad de cigarrillos diarios  
 cigarrillos/día

Alcohol: Abandono del hábito  No  Si  días desde abandono  
Indicar tipo y cantidad de alcohol consumido por semana  
Cerveza  unidades/sem Vino  unidades/sem Licores  unidades/sem  
(nota: una unidad de alcohol es igual a media pinta o 236 ml de cerveza, una copa de vino, una medida de licor o equivalente)

Otros tóxicos: Abandono del hábito  No  Si  días desde abandono  
Indicar tipo de sustancia y cantidad diaria

	Tipo de Consumo	Cantidad
<input type="checkbox"/> Cocaína	<input type="checkbox"/> Diario <input type="checkbox"/> Esporádico	<input type="text"/>
<input type="checkbox"/> Cannabis	<input type="checkbox"/> Diario <input type="checkbox"/> Esporádico	<input type="text"/>
<input type="checkbox"/> Opiáceos	<input type="checkbox"/> Diario <input type="checkbox"/> Esporádico	<input type="text"/>
<input type="checkbox"/> Sedantes, hipnóticos o ansiolíticos	<input type="checkbox"/> Diario <input type="checkbox"/> Esporádico	<input type="text"/>
<input type="checkbox"/> Cafeína	<input type="checkbox"/> Diario <input type="checkbox"/> Esporádico	<input type="text"/>

### EXPLORACIÓN FÍSICA

Peso:  ,  kg  
Talla:  ,  cm.  
Perímetro abdominal:  ,  cm.  
Frecuencia Cardíaca:  lpm.

IMC:  ,  kg/m<sup>2</sup>  
PAS:  mmHg  
PAD:  mmHg

### PERFIL METABÓLICO

Colesterol Total:  ,  mg/dl  
C-HDL:  ,  mg/dl  
C-LDL:  ,  mg/dl  
Triglicéridos:  ,  mg/dl  
Glucosa en ayunas:  ,  mg/dl  
Ácido Úrico:  ,  mg/dl

### PERFIL HEPÁTICO

PT:  ,  gr/dl  
GOT:  U/l  
GPT:  U/l  
GGT:  U/l  
Fosfatasa Alcalina:  U/l  
Bilirrubina Total:  ,  mg/dl  
Bilirrubina Directa:  ,  mg/dl  
Bilirrubina Indirecta:  ,  mg/dl

### IONES

Sodio:  ,  mEq/l  
Potasio:  ,  mEq/l  
Cloruros:  ,  mEq/l

### PERFIL HORMONAL

T<sub>3</sub> total:  ,  ng/dl  
T<sub>3</sub> libre:  ,  pg/dl  
T<sub>4</sub> total:  ,  µg/dl  
T<sub>4</sub> libre:  ,  ng/dl  
TSH:  ,  uUI/ml  
PRL:  ,  ngr/dl

HA SURGIDO ALGUNA ENFERMEDAD CONCOMITANTE

\_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_

### 3. TRATAMIENTO ANTIPSICÓTICO Y TRATAMIENTO CONCOMITANTE

#### Tratamiento Antipsicótico Atípico Oral

Antipsicótico Atípico Oral	Dosis	Fecha Inicio
<input type="checkbox"/> Aripiprazol		
<input type="checkbox"/> Amisulpiride		
<input type="checkbox"/> Clozapina		
<input type="checkbox"/> Olanzapina		
<input type="checkbox"/> Paliperidona		
<input type="checkbox"/> Quetiapina		
<input type="checkbox"/> Risperidona		
<input type="checkbox"/> Ziprasidona		

#### Tratamiento Antipsicótico Típico Oral

- No
- Si :

Antipsicótico Típico Oral	Dosis	Fecha Inicio
<input type="checkbox"/> Clotiapina		
<input type="checkbox"/> Haloperidol		
<input type="checkbox"/> Levomepromazina		
<input type="checkbox"/> Tiaprida		

#### Tratamiento Antipsicótico Depot

- No
- Si:

Antipsicótico Depot	Dosis	Fecha Inicio
<input type="checkbox"/> Risperidona inyectable de larga duración		
<input type="checkbox"/> Flufenazina Decanoato		
<input type="checkbox"/> Zuclopentixol		

#### OTROS TRATAMIENTOS CONCOMITANTES

	Dosis	Fecha Inicio
<input type="checkbox"/> Eutimizantes		
<input type="checkbox"/> Litio		
<input type="checkbox"/> Carbamazepina		
<input type="checkbox"/> Gabapentina		
<input type="checkbox"/> Lamotrigina		
<input type="checkbox"/> Levetiracetam		
<input type="checkbox"/> Oxcarbazepina		
<input type="checkbox"/> Pregabalina		
<input type="checkbox"/> Topiramato		
<input type="checkbox"/> Valproato		
<input type="checkbox"/> Benzodiacepinas		
<input type="checkbox"/> Hipnóticos		
<input type="checkbox"/> Antiparkinsonianos		
<input type="checkbox"/> Antidepresivos		

**6-VISITA SEGUIMIENTO V (MES 24)** Fecha visita: --/--/----

**1. CONTINUACIÓN DEL PACIENTE EN EL ESTUDIO Y SITUACIÓN LABORAL**

**CONTINUACIÓN DEL PACIENTE EN EL ESTUDIO**

- Si
- No. Indicar la causa:
  - Por decisión del investigador
  - Incumplimiento del protocolo
  - A petición del paciente
  - Pérdida del seguimiento
  - Reagudización de la enfermedad
  - Fallecimiento
  - Motivos desconocidos
  - Acontecimiento adverso
  - Otras causas, especificar: \_\_\_\_\_

**SITUACIÓN LABORAL**

- Activo
- Parado
- Trabajo protegido
- Baja por incapacidad laboral transitoria
- Baja por incapacidad laboral permanente
- Jubilado
- Tareas domésticas
- Estudiante

## 2. HÁBITOS DE SALUD, EXPLORACIÓN FÍSICA Y ANALÍTICA

### HÁBITOS DE SALUD

Tabaco: Abandono de hábito  No  Si  días desde abandono  
Indicar cantidad de cigarrillos diarios  
 cigarrillos/día

Alcohol: Abandono del hábito  No  Si  días desde abandono  
Indicar tipo y cantidad de alcohol consumido por semana  
Cerveza  unidades/sem Vino  unidades/sem Licores  unidades/sem  
(nota: una unidad de alcohol es igual a media pinta o 236 ml de cerveza, una copa de vino, una medida de licor o equivalente)

Otros tóxicos: Abandono del hábito  No  Si  días desde abandono  
Indicar tipo de sustancia y cantidad diaria

	Tipo de Consumo	Cantidad
<input type="checkbox"/> Cocaína	<input type="checkbox"/> Diario <input type="checkbox"/> Esporádico	<input type="text"/>
<input type="checkbox"/> Cannabis	<input type="checkbox"/> Diario <input type="checkbox"/> Esporádico	<input type="text"/>
<input type="checkbox"/> Opiáceos	<input type="checkbox"/> Diario <input type="checkbox"/> Esporádico	<input type="text"/>
<input type="checkbox"/> Sedantes, hipnóticos o ansiolíticos	<input type="checkbox"/> Diario <input type="checkbox"/> Esporádico	<input type="text"/>
<input type="checkbox"/> Cafeína	<input type="checkbox"/> Diario <input type="checkbox"/> Esporádico	<input type="text"/>

### EXPLORACIÓN FÍSICA

Peso:  ,  kg  
Talla:  ,  cm.  
Perímetro abdominal:  ,  cm.  
Frecuencia Cardíaca:  lpm.

IMC:  ,  kg/m<sup>2</sup>  
PAS:  mmHg  
PAD:  mmHg

### PERFIL METABÓLICO

Colesterol Total:  ,  mg/dl  
C-HDL:  ,  mg/dl  
C-LDL:  ,  mg/dl  
Triglicéridos:  ,  mg/dl  
Glucosa en ayunas:  ,  mg/dl  
Ácido Úrico:  ,  mg/dl

### PERFIL HEPÁTICO

PT:  ,  gr/dl  
GOT:  U/l  
GPT:  U/l  
GGT:  U/l  
Fosfatasa Alcalina:  U/l  
Bilirrubina Total:  ,  mg/dl  
Bilirrubina Directa:  ,  mg/dl  
Bilirrubina Indirecta:  ,  mg/dl

### IONES

Sodio:  ,  mEq/l  
Potasio:  ,  mEq/l  
Cloruros:  ,  mEq/l

### PERFIL HORMONAL

T<sub>3</sub> total:  ,  ng/dl  
T<sub>3</sub> libre:  ,  pg/dl  
T<sub>4</sub> total:  ,  µg/dl  
T<sub>4</sub> libre:  ,  ng/dl  
TSH:  ,  uUI/ml  
PRL:  ,  ngr/dl

### CUESTIONARIOS DE SALUD

Calidad de Vida (CCV): PT   
 Cumplimiento Terapeutico (DAI-10): PT

HA SURGIDO ALGUNA ENFERMEDAD CONCOMITANTE

\_\_\_\_\_

### 3. TRATAMIENTO ANTIPSICÓTICO Y TRATAMIENTO CONCOMITANTE

#### Tratamiento Antipsicótico Atípico Oral

Antipsicótico Atípico Oral	Dosis	Fecha Inicio
<input type="checkbox"/> Aripiprazol		
<input type="checkbox"/> Amisulpiride		
<input type="checkbox"/> Clozapina		
<input type="checkbox"/> Olanzapina		
<input type="checkbox"/> Paliperidona		
<input type="checkbox"/> Quetiapina		
<input type="checkbox"/> Risperidona		
<input type="checkbox"/> Ziprasidona		

#### Tratamiento Antipsicótico Típico Oral

- No
- Si :

Antipsicótico Típico Oral	Dosis	Fecha Inicio
<input type="checkbox"/> Clotiapina		
<input type="checkbox"/> Haloperidol		
<input type="checkbox"/> Levomepromazina		
<input type="checkbox"/> Tiaprida		

#### Tratamiento Antipsicótico Depot

- No
- Si:

Antipsicótico Depot	Dosis	Fecha Inicio
<input type="checkbox"/> Risperidona inyectable de larga duración		
<input type="checkbox"/> Flufenazina Decanoato		
<input type="checkbox"/> Zuclopentixol		

#### OTROS TRATAMIENTOS CONCOMITANTES

	Dosis	Fecha Inicio
<input type="checkbox"/> Eutimizantes		
<input type="checkbox"/> Litio		
<input type="checkbox"/> Carbamazepina		
<input type="checkbox"/> Gabapentina		
<input type="checkbox"/> Lamotrigina		
<input type="checkbox"/> Levetiracetam		
<input type="checkbox"/> Oxcarbazepina		
<input type="checkbox"/> Pregabalina		
<input type="checkbox"/> Topiramato		
<input type="checkbox"/> Valproato		
<input type="checkbox"/> Benzodiacepinas		
<input type="checkbox"/> Hipnóticos		
<input type="checkbox"/> Antiparkinsonianos		
<input type="checkbox"/> Antidepresivos		

## 7- ESTUDIO FARMACOGENETICO

### Receptor HT2A (5HTR2A)

- Variante His452Tyr
  - HisHis
  - TyrTyr
  - HisTyr
- Variante -1438 A/G
  - AA
  - GG
  - AG

### Receptor 5HT2C (5HTR2C)

- Variante Cys23Ser
  - CysCys
  - SerSer
  - CysSer
- Variante -759 C/T
  - CC
  - TT
  - CT

### Neuropéptido Y rs5573

- AA
- GG
- AG

### MTHFR rs1801131

- AA
- CC
- AC

### DRD2 rs6277

- CC
- TT
- CT

### CYP2D6\*4

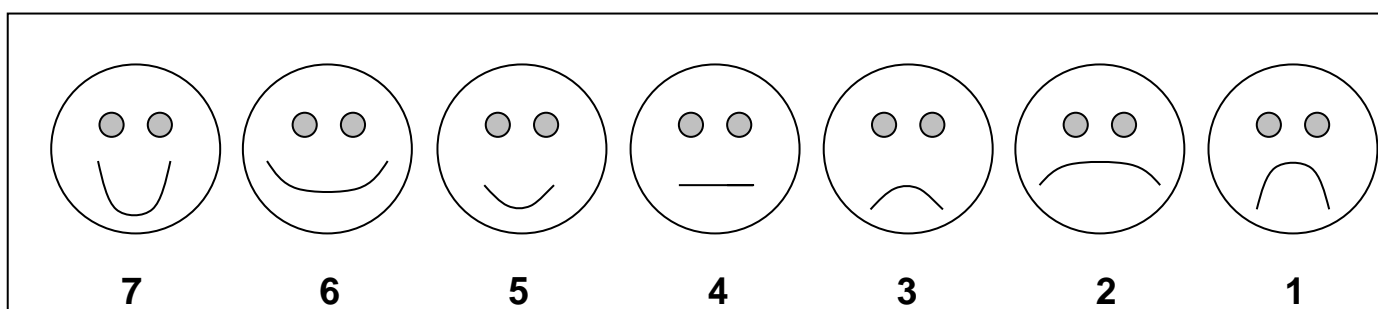
- wwt
- \*4\*4
- wt\*4

## Anexo 11.2 Quality of life (QOL)

### QUALITY OF LIFE (QOL) (Baker & Intagliata, 1982)<sup>205</sup>

(traducida al español por J. Bobes, P.A.Saiz y M.P. González)<sup>182</sup>

Teniendo en cuentas sus aspiraciones de modo realista, escoja de las 7 caras presentadas abajo la que mejor represente en el momento actual los aspectos referidos a continuación:



1. Su casa/apartamento/lugar de residencia.
2. Su vecindario como lugar para vivir en él.
3. Los alimentos que usted come.
4. Las ropas que usted viste.
5. Su salud.
6. Las personas que viven con usted.
7. Sus amigos.
8. Las relaciones con sus familiares.
9. Cómo se lleva con otras personas.
10. Su ocupación/trabajo/programación diaria.
11. El modo de utilizar su tiempo libre.
12. Modos de divertirse dentro de la comunidad.
13. Servicios y facilidades de su área.
14. Su situación económica.
15. Lugar de residencia habitual comparado con el hospital.

### Anexo 11.3: Drug Attitude Inventory (DAI-10)<sup>183</sup>.

Lea detenidamente cada una de las frases siguientes y decida si para usted son verdaderas o falsas. Las frases se refieren únicamente a la medicación psiquiátrica que toma actualmente. Si una frase es verdadera o en su mayor parte verdadera, rodee con un círculo la V. Si una frase es falsa o en su mayor parte falsa, rodee con un círculo la F. Si desea cambiar alguna respuesta, tache con una X la respuesta errónea y marque con un círculo la respuesta correcta.

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 la 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 más 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



## **Anexo 11.4 Parámetros objeto de la investigación analizados a lo largo del seguimiento: Visitas de Seguimiento I, II y IV**

### **11.4.1 Visita de Seguimiento I (mes 3)**

A los 3 meses se realizó la primera visita de seguimiento, que cumplimentaron 73 de los 75 pacientes que habían iniciado el estudio. Las razones de discontinuación fueron la pérdida de seguimiento en un caso y el incumplimiento de protocolo en otro.

#### **A. Hábitos de Salud**

En relación con el consumo de tóxicos, se obtuvieron cifras similares. El consumo de tabaco se mantenía en 33 pacientes (43,8%), el de alcohol se mantenía en 18 (24,7%) y el de otros tóxicos en 12 (16,4%), encontrándose un ligero descenso tanto del consumo de cannabis (de 12 a 10 pacientes) como del de cocaína (de 5 a 3 pacientes).

#### **B. Datos de Exploración Física**

Los parámetros definitorios del estado físico en esta visita se exponen en la tabla 37, no encontrándose diferencias significativas con los datos de la exploración física en la visita basal:

**TABLA 37: VISITA SEGUIMIENTO I (mes 3): Exploración Física**

	N	Mínimo	Máximo	Media	Desv. Estándar
Peso	73	46,50	130,50	81,0582	17,08951
Talla	73	147,00	187,00	169,3699	8,68789
Perímetro Abdominal	73	72,00	136,00	99,0616	13,98758
IMC	73	17,08	46,68	28,3922	5,63629
PAS	73	76,00	161,00	111,6027	16,36539
PAD	73	45,00	88,00	67,0274	10,28209
Pulso	73	32,00	109,00	80,3836	14,48623

#### **C. Datos Analíticos**

Los datos del perfil metabólico y hormonal, no mostraron diferencias significativas respecto a los encontrados en la visita basal (tablas 38 y 39):

**TABLA 38: VISITA SEGUIMIENTO I (mes 3): Perfil Metabólico**

	N	Mínimo	Máximo	Media	Desv. Estándar
Glucosa en ayunas	73	70,00	165,00	96,4521	14,69414
Colesterol Total	73	126,00	330,00	199,2192	39,41173
CHDL	72	23,00	92,00	47,9028	14,34500
CLDL	72	65,40	223,20	123,0911	31,86799
Triglicéridos	73	43,00	510,00	136,5479	82,07247
Ácido Úrico	73	2,50	8,40	5,1507	1,39733
Sodio	73	124,00	147,00	140,5205	3,39979
Potasio	73	3,70	42,00	4,8041	4,41960
Cloruros	73	89,00	111,00	104,8767	3,17361
PT	73	4,10	8,40	6,9384	,62062
GOT	73	6,90	60,00	21,1630	9,21869
GPT	73	9,00	173,00	30,2055	27,84229
GGT_3	73	10,00	442,00	35,3973	51,69132
Fosfatasa Alcalina	73	9,00	108,00	65,3014	17,91313
Bilirrubina Total	73	,20	2,10	,4877	,27535
Bilirrubina Directa	2	,25	,25	,2500	,00000
Bilirrubina Indirecta	2	,95	1,85	1,4000	,63640

**TABLA 39: VISITA SEGUIMIENTO I (mes 3): Perfil Hormonal**

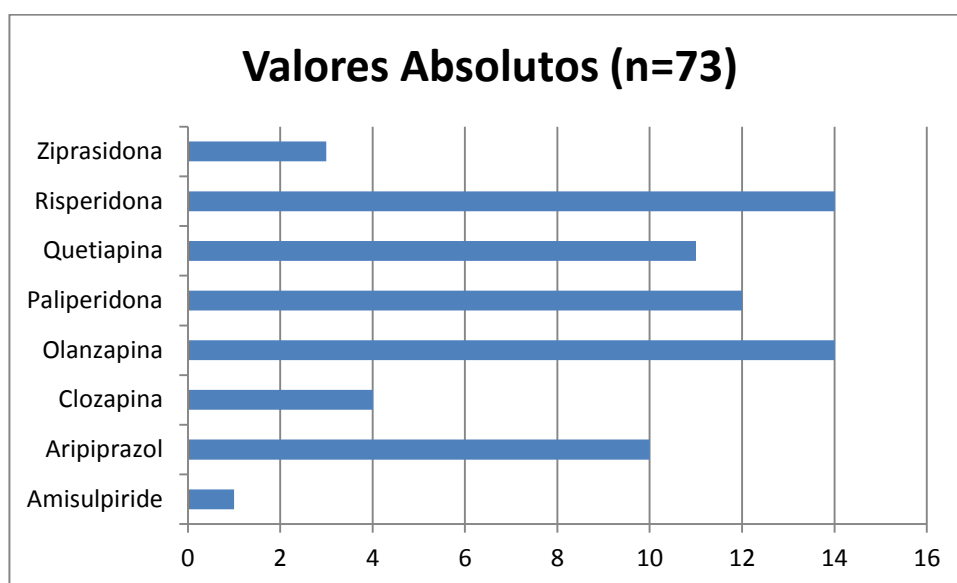
	N	Mínimo	Máximo	Media	Desv. Estándar
T3 total	71	,54	1,98	,9925	,29762
T3 libre	71	,69	4,89	2,6363	,61609
T4 total	71	3,85	12,81	7,8708	1,94582
T4 libre	71	,36	2,09	1,1543	,30932
TSH	71	,34	6,90	2,5669	1,21833
PRL	71	2,44	56,30	20,0321	13,24236

#### D. Tratamiento Antipsicótico

En esta visita el tratamiento antipsicótico atípico oral se distribuyó tal y como se puede observar en la figura 30.

Los grupos más numerosos volvieron a corresponder a pacientes tratados con olanzapina (14), risperidona oral (14), paliperidona (12), quetiapina (11) y aripiprazol (10), manteniéndose en tratamiento de los pacientes con clozapina (4), ziprasidona (3) y amisulpiride (1). Se observa que el grupo de pacientes tratados con olanzapina ha disminuido en 2 pacientes.

**FIGURA 30: VISITA SEGUIMIENTO I (mes 3): Distribución del Tratamiento Antipsicótico Atípico Oral**



Las dosis medias de tratamiento antipsicótico atípico oral empleadas se pueden apreciar en la tabla 40:

**TABLA 40: VISITA SEGUIMIENTO I (mes 3): Dosis medias de tratamiento antipsicótico oral**

	N	Mínimo	Máximo	Media	Desv. Estándar
Amisulpiride	1	800,00	800,00	<b>800,0000</b>	.
Aripiprazol	10	10,00	30,00	<b>17,5000</b>	7,90569
Clozapina	4	200,00	600,00	<b>393,7500</b>	166,30168
Olanzapina	14	5,00	30,00	<b>15,7143</b>	7,30046
Paliperidona	12	3,00	12,00	<b>6,2500</b>	2,98861
Quetiapina	11	200,00	600,00	<b>368,1818</b>	170,69377
Risperidona	14	1,00	6,00	<b>2,7500</b>	1,54110
Ziprasidona	3	40,00	240,00	<b>113,3333</b>	110,15141

Además, en esta ocasión 18 de los pacientes recibieron risperidona inyectable de larga duración (24% de la muestra), con una dosis media de 73.61 y un rango de 25 a 150 mg. 11 de dichos pacientes estaban en tratamiento asociado con un antipsicótico atípico oral (4 con aripiprazol, 3 con risperidona, 2 con quetiapina, 1 con olanzapina y 1

con clozapina) y 3 con combinación de antipsicótico típico y atípico oral a dosis bajas (2 con paliperidona y haloperidol y 1 con aripiprazol y levomepromazina).

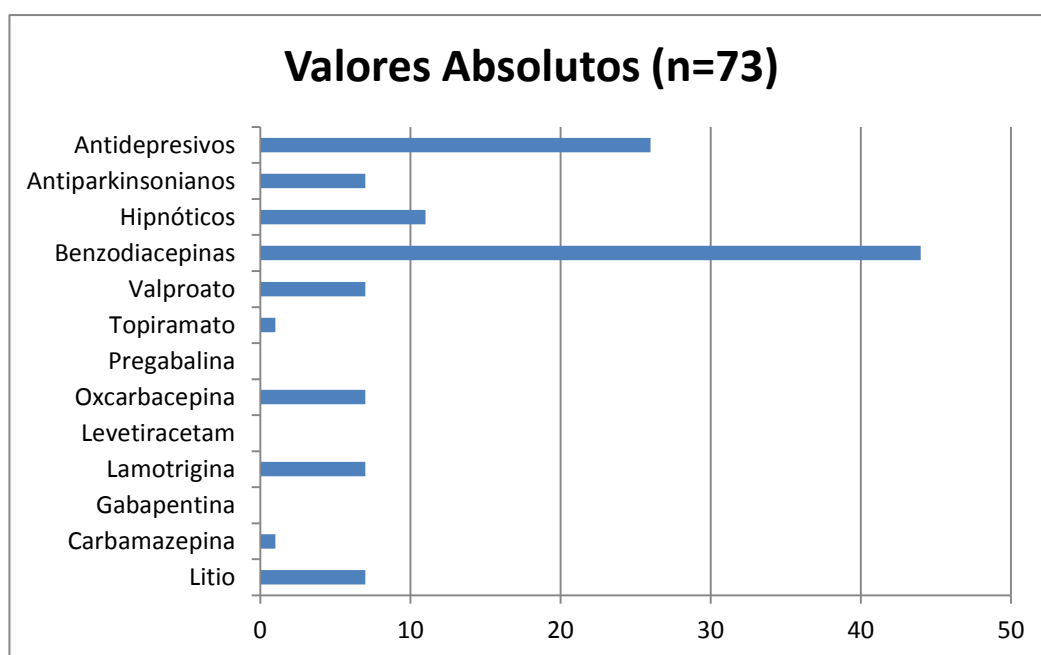
Un total de 39 pacientes (53,4%) estuvieron en tratamiento con el grupo de estudio risperidona oral/paliperidona/risperidona inyectable.

El tratamiento antipsicótico típico oral como coadyuvante fue empleado en 7 pacientes, empleándose haloperidol en 6 de ellos y levomepromazina en 1, lo que significa que dos pacientes más precisaron asociar dosis bajas de haloperidol. .

#### E. Otros Tratamientos

No se comprueban la existencia de importantes modificaciones en el tratamiento coadyuvante con otros psicofármacos (figura 31)

**FIGURA 31: VISITA SEGUIMIENTO I (mes 3): Tratamiento Coadyuvante**



### 11.4.2 Visita de Seguimiento II (mes 6)

A los 6 meses se realizó la segunda visita de seguimiento que cumplieron 70 de los 73 pacientes que había en la Visita de Seguimiento I (mes 3). Las razones de la discontinuación fueron, como en la visita anterior, pérdida del seguimiento e incumplimiento del protocolo.

#### A. Hábitos de Salud

El patrón de consumo de tóxicos no mostró variación. El consumo de tabaco se mantenía en 30 pacientes (42,9%), el de alcohol se mantenía en 15 (21,4%) con un ligero descenso en el consumo de vino (de 6 a 4 pacientes) y licores (de 9 a 7 pacientes) y el de otros tóxicos en 12 (17,1%), sin encontrarse variación en el consumo de cocaína o cannabis.

#### B. Datos de Exploración Física

Los parámetros descriptivos respecto a la exploración física en esta visita no mostraron diferencias significativas con la visita basal ni con la visita de seguimiento I (mes 3), siendo los datos los que se observan en la tabla 41:

**TABLA 41: VISITA SEGUIMIENTO II (mes 6): Exploración Física**

	N	Mínimo	Máximo	Media	Desv. Estándar
Peso	70	48,00	136,20	81,0714	17,03238
Talla	70	147,00	187,00	169,4857	8,78980
Perímetro Abdominal	70	64,00	137,00	98,8286	13,43689
IMC	70	17,27	44,99	28,2119	5,43732
PAS	70	72,00	154,00	112,8714	17,54078
PAD	70	45,00	93,00	67,2286	11,05214
Pulso	70	43,00	115,00	79,8286	14,68211

#### C. Datos Analíticos

En cuanto al perfil metabólico y hormonal, las diferencias tampoco fueron significativas, distribuyéndose tal y como se observa en las tablas 42 y 43:

**TABLA 42: VISITA SEGUIMIENTO II (mes 6): Perfil Metabólico**

	N	Mínimo	Máximo	Media	Desv. Estándar
Glucosa en ayunas	70	68,00	200,00	98,8857	19,72385
Colesterol Total	70	120,00	309,00	197,6286	41,95241
CHDL	69	22,00	83,00	46,5159	12,72202
CLDL	69	52,00	209,40	122,7804	35,15528
Triglicéridos	70	41,00	382,00	138,2000	78,80201
Ácido Úrico	70	2,50	8,40	5,1643	1,38784
Sodio	70	119,00	147,00	140,6000	3,52794
Potasio	70	3,70	5,20	4,2629	,26219
Cloruros	70	85,00	110,70	104,8871	3,49198
PT	70	4,30	7,70	6,8229	,52369
GOT	70	12,00	138,00	24,3000	19,06461
GPT	70	7,00	178,00	30,8429	32,43171
GGT	70	8,00	1099,00	47,2286	129,51080
Fosfatasa Alcalina	70	34,00	120,00	68,2429	18,98622
Bilirrubina Total	69	,20	1,90	,4662	,27430
Bilirrubina Directa	2	,24	,27	,2550	,02121
Bilirrubina Indirecta	2	,93	1,66	1,2950	,51619

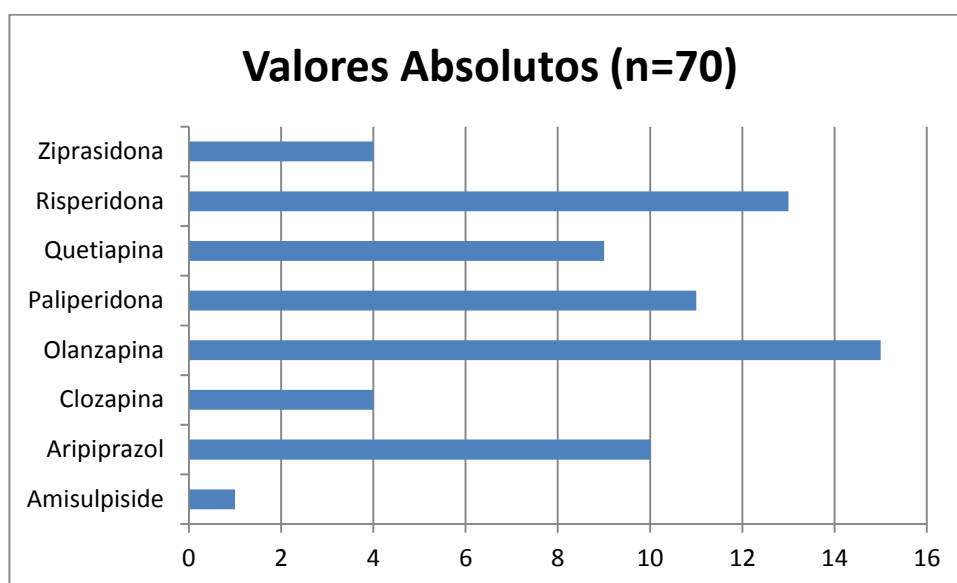
**TABLA 43: VISITA SEGUIMIENTO II (mes 6): Perfil Hormonal**

	N	Mínimo	Máximo	Media	Desv. Estándar
T3 total	68	,57	1,95	,9646	,28620
T3 libre	68	1,66	4,01	2,6510	,49558
T4 total	68	3,65	11,91	7,5065	1,77611
T4 libre	68	,60	2,15	1,1771	,30540
TSH	69	,12	6,19	2,5330	1,18190
PRL	68	2,30	86,30	22,4094	19,70237

#### D. Tratamiento Antipsicótico

La distribución del tratamiento antipsicótico oral siguió siendo similar, manteniéndose el mayor número de pacientes entre los tratados con olanzapina (15), risperidona oral (13), paliperidona (11), aripiprazol (10) y quetiapina (9); y menor número de pacientes tratados con clozapina (4), ziprasidona (4) y amisulpiride (1); tan solo llamando la atención la disminución en el número de pacientes en tratamiento con quetiapina (de 11 a 9 pacientes) (figura 32).

**FIGURA 32: VISITA SEGUIMIENTO II (mes 6): Distribución del Tratamiento Antipsicótico Atípico Oral**



Las dosis medias de tratamiento empleadas fueron (tabla 44):

**TABLA 44: VISITA SEGUIMIENTO II (mes 6): Dosis medias de tratamiento antipsicótico oral**

	N	Mínimo	Máximo	Media	Desv. Estándar
Amisulpiride	1	800,00	800,00	<b>800,0000</b>	.
Aripiprazol	10	10,00	30,00	<b>18,5000</b>	8,83491
Clozapina	4	200,00	600,00	<b>393,7500</b>	166,30168
Olanzapina	15	5,00	30,00	<b>14,6667</b>	7,18795
Paliperidona	11	3,00	12,00	<b>7,0909</b>	3,36019
Quetiapina	9	150,00	1050,00	<b>400,0000</b>	296,85855
Risperidona	13	1,00	9,00	<b>3,1154</b>	2,36426
Ziprasidona	4	40,00	240,00	<b>100,0000</b>	95,21905

Se mantuvieron 18 pacientes (25%) con risperidona inyectable de larga duración (dosis media de 75 y rango de 25 a 150 mg), 3 pacientes en monoterapia y 15 en tratamiento asociado, de los cuales 11 estaban con un antipsicótico atípico oral (4 con aripiprazol, 2 con olanzapina, 2 con quetiapina, 2 con risperidona y 1 con clozapina) o bien y 4 con combinación de antipsicótico típico y atípico oral, ambos a dosis bajas (2

pacientes con haloperidol + paliperidona, 1 con haloperidol + aripiprazol y 1 con levomepromazina + aripiprazol)

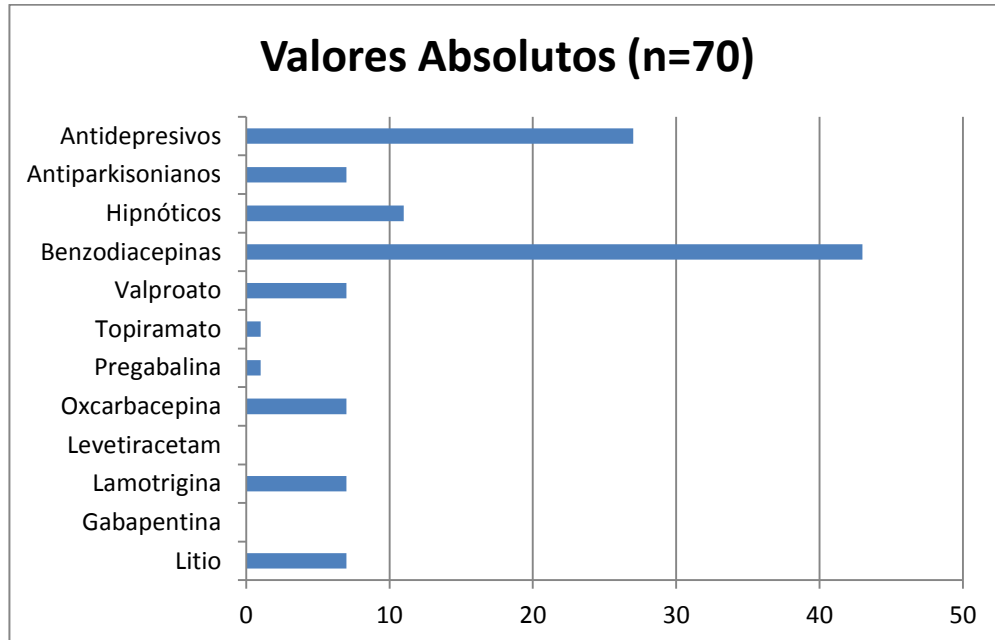
Hubo 38 pacientes (54,3%) en tratamiento con el grupo de estudio risperidona oral/paliperidona/risperidona inyectable.

El tratamiento antipsicótico típico oral fue empleado en 9 pacientes, empleándose haloperidol en 8 de ellos (un aumento de 2 pacientes con respecto a la Visita de Seguimiento I, habiéndose pasado de 4 pacientes en Visita Basal a 8 en la visita actual) y levomepromazina en 1.

#### E. Otros Tratamientos

La distribución del tratamiento coadyuvante no presenta cambios importantes, siendo la siguiente (figura 33):

**FIGURA 33: VISITA SEGUIMIENTO II (mes 6): Tratamiento Coadyuvante**





### 11.4.3 Visita de Seguimiento IV (mes 18)

En la visita de seguimiento de los 18 meses se controlaron a 61 de los 65 pacientes de la visita anterior (mes 12). La causa de las pérdidas fue en todos los casos pérdida de seguimiento.

#### A. Hábitos de Salud

Sigue sin variar el patrón de consumo de tóxicos, con 30 pacientes fumadores (49,2%), 13 pacientes bebedores (21,3%) y 11 pacientes con consumo de otros tóxicos (14,7%, cannabis principalmente).

#### B. Datos de Exploración Física

Los parámetros descriptivos de la exploración física no mostraron diferencias significativas con las visitas anteriores. Los datos se recogen en la tabla 45:

**TABLA 45: VISITA SEGUIMIENTO IV (mes 18): Exploración Física**

	N	Mínimo	Máximo	Media	Desv. Estándar
Peso	61	46,00	128,00	81,4311	16,83484
Talla	61	147,00	187,00	169,5328	8,55856
Perímetro Abdominal	61	68,00	135,00	97,9262	12,35511
IMC	61	16,22	42,43	28,2779	5,23454
PAS	61	72,00	170,00	113,2951	19,81106
PAD	61	44,00	87,00	65,5738	10,50152
Pulso	61	43,00	112,00	79,5410	13,39101

#### C. Datos Analíticos

Los resultados del estudio del perfil metabólico y hormonal tampoco demostraron diferencias significativas respecto a visitas anteriores, con los datos reflejados en las tablas 46 y 47:

**TABLA 46: VISITA SEGUIMIENTO IV (mes 18): Perfil Metabólico**

	N	Mínimo	Máximo	Media	Desv. Estándar
Glucosa en ayunas	61	65,00	298,00	100,0000	32,87248
Colesterol Total	61	107,00	353,00	198,4754	41,00025
CHDL	61	23,00	76,00	45,6557	12,33273
CLDL	60	54,60	297,80	124,6883	38,48595
Triglicéridos	60	52,00	541,00	148,7667	97,61692
Ácido Úrico	61	2,40	7,50	5,1787	1,24795
Sodio	61	121,00	146,00	140,4754	4,07679
Potasio	61	3,50	4,90	4,2721	,27877
Cloruros	61	86,40	110,40	103,8164	3,65031
PT	61	5,90	8,10	6,7836	,44728
GOT	61	7,00	86,00	22,1148	14,16698
GPT	61	4,00	133,00	26,7049	22,90949
GGT	61	10,00	115,00	32,2131	22,33392
Fosfatasa Alcalina	61	43,00	141,00	70,8361	18,44016
Bilirrubina Total	61	,20	1,80	,4656	,24825
Bilirrubina Directa	1	,38	,38	,3800	.
Bilirrubina Indirecta	1	1,42	1,42	1,4200	.

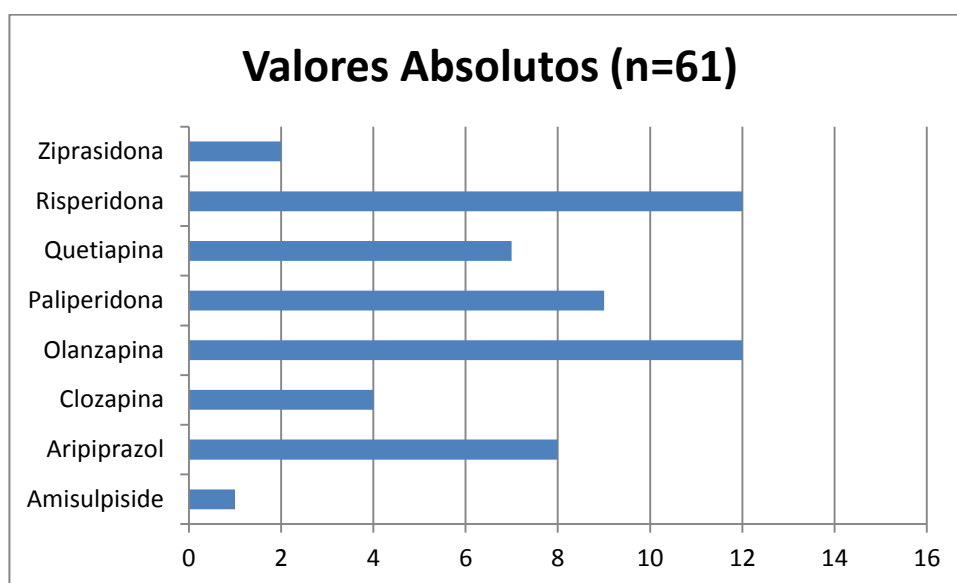
**TABLA 47: VISITA SEGUIMIENTO IV (mes 18): Perfil Hormonal**

	N	Mínimo	Máximo	Media	Desv. Estándar
T3 total	59	,35	1,98	1,0368	,28309
T3 libre	59	1,57	4,01	2,8258	,59972
T4 total	59	,48	13,40	7,6958	2,07303
T4 libre	60	,66	1,96	1,2718	,29140
TSH	60	,01	10,71	2,6535	1,61476
PRL	60	2,72	103,80	25,3762	20,98041

#### D. Tratamiento Antipsicótico

La distribución del tratamiento antipsicótico atípico oral siguió el siguiente patrón: risperidona oral (12), olanzapina (12), paliperidona (9), aripiprazol (8), quetiapina (7), clozapina (4), ziprasidona (2) y amisulpiride (1). El cambio más significativo en la distribución fue la disminución del número de pacientes con aripiprazol (de 10 en resto de visitas a 8 en visita actual) y ziprasidona (de 4 en Visita Basal, I y II, 3 en Visita III y 2 en visita actual).

**FIGURA 34: VISITA SEGUIMIENTO IV (mes 18): Distribución del Tratamiento Antipsicótico Atípico Oral**



Las dosis medias de tratamiento empleadas se recogen en la tabla 48:

**TABLA 48: VISITA SEGUIMIENTO IV (mes 18): Dosis medias de tratamiento antipsicótico oral**

	N	Mínimo	Máximo	Media	Desv. Estándar
Amisulpiride	1	800,00	800,00	<b>800,0000</b>	.
Aripiprazol	8	10,00	30,00	<b>19,3750</b>	9,42546
Clozapina	4	200,00	500,00	<b>368,7500</b>	128,08688
Olanzapina	12	5,00	30,00	<b>16,2500</b>	7,11113
Paliperidona	9	3,00	12,00	<b>7,6667</b>	2,64575
Quetiapina	7	200,00	600,00	<b>328,5714</b>	188,98224
Risperidona	12	1,00	6,00	<b>2,4583</b>	1,58771
Ziprasidona	2	120,00	240,00	<b>180,0000</b>	84,85281

Hubo 17 pacientes en tratamiento con risperidona inyectable de larga duración (dosis media de 67.64 y rango de 25 a 150 mg), 6 en monoterapia, 9 en tratamiento asociado con un antipsicótico atípico oral (3 con aripiprazol, 2 con paliperidona, 2 con risperidona, 1 con clozapina y 1 con olanzapina) y 2 con un antipsicótico atípico y típico oral, ambos a dosis bajas (1 paciente con haloperidol + paliperidona y 1 paciente con levomepromazina + paliperidona)

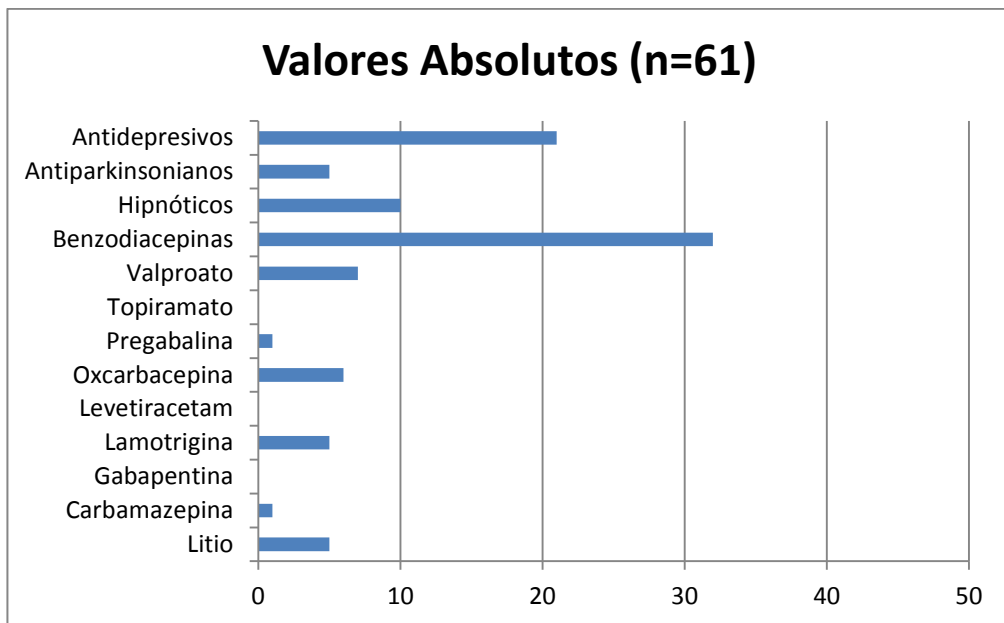
Un total de 32 pacientes (52,4%) estuvieron en tratamiento con el grupo de estudio risperidona oral/paliperidona/risperidona inyectable.

El tratamiento antipsicótico típico oral se mantuvo en 7 pacientes, (6 haloperidol y 1 levomepromazina)

#### E. Otros Tratamientos

La combinación con otros psicofármacos se mantuvo en una tónica similar, incluido el descenso de los pacientes con asociación de benzodiacepinas (de 36 a 32) (figura 35):

**FIGURA 35: VISITA SEGUIMIENTO IV (mes 18): Tratamiento Coadyuvante**



## **Anexo 11.5 Análisis de los tratamientos coadyuvantes**

### **A. Carbamazepina**

Visita Basal

Tan solo un paciente (varón) se presentó tratamiento con carbamazepina en la visita basal, a dosis de 600mg/día, junto con amisulpiride 800mg/día.

Su peso fue de 76,70kg, su IMC de 29,23 y su perímetro abdominal de 107cm

Visita de Seguimiento V (mes 24)

Se mantenía en tratamiento el mismo paciente, con una dosis de carbamazepina de 600mg/día y amisulpiride 800mg/día.

Su peso fue de 72,50kg, su IMC 27,63 y su perímetro abdominal de 98cm.

Las diferencias presentadas por el paciente no fueron estadísticamente significativas.

### **B. Gabapentina**

No hubo pacientes con este tratamiento ni en visita basal ni en visita de seguimiento V (mes 24)

### **C. Lamotrigina**

Visita Basal

En visita basal 9 pacientes se encontraban en tratamiento con lamotrigina, con una de entre 200 y 300mg/día (media de 211,11mg/día) junto con:

- 3 pacientes en tratamiento con quetiapina (dosis media de 666mg/día)
- 2 pacientes con risperidona (dosis media de 2mg/día)
- 2 pacientes con olanzapina (dosis media de 15mg/día)
- 1 paciente con aripiprazol a dosis de 30mg/día
- 1 paciente con ziprasidona a dosis de 40mg/día

La media de peso de estos pacientes fue de 73,39kg (DS 11,88); el IMC de 28,21 (DS 4,00) y el perímetro abdominal de 94,33cm (DS 14,99).

#### Visita de Seguimiento V (mes 24)

En la visita de seguimiento V se mantenían en tratamiento 5 pacientes, con una dosis de entre 200 y 300mg/día y una media de 220mg/día junto con:

- 2 pacientes con quetiapina (dosis media de 550mg/día)
- 2 pacientes con risperidona (dosis media de 1,5mg/día)
- 1 paciente con olanzapina (20mg/día) y haloperidol (2,5mg/día)

La media de peso de estos pacientes fue de 73,50kg (DS 16,83); el IMC de 27,65 (DS 4,14) y el perímetro abdominal de 92,20cm (DS 9,83).

En el análisis estadístico por medio de pruebas no paramétricas (Test de Wicolxon) no se obtuvieron diferencias significativas.

#### **D. Levetiracetam**

No hubo pacientes en tratamiento con levetiracetam en visita basal ni en visita de seguimiento V (mes 24)

#### **E. Oxcarbacepina**

##### Visita Basal

En la visita basal había 7 pacientes en tratamiento con oxcarbacepina, con una dosis de entre 900 y 1200mg/día (media 1114,30mg/día) junto con:

- 3 pacientes con quetiapina (dosis media de 420mg/día)
- 2 pacientes con risperidona (dosis media de 2,25mg/día)
- 1 paciente con aripiprazol a dosis de 30mg/día
- 1 paciente con risperidona inyectable 25mg/14días

La media de peso de estos pacientes fue de 76,96kg (DS 11,32); el IMC de 29,53 (DS 4,54) y el perímetro abdominal de 98,29cm (DS 11,25).

#### Visita de Seguimiento V (mes 24)

En esta visita, 5 pacientes se mantenían en tratamiento con oxcarbacepina, con dosis de entre 900 y 1200mg/día (media de 1140,60mg/día), junto con:

- 2 pacientes con quetiapina (dosis media de 550mg/día)
- 2 pacientes con risperidona inyectable (dosis media de 50mg/14 días)
- 1 paciente con risperidona (dosis de 2mg/día)

La media de peso de estos pacientes fue de 76,74kg (DS 5,13); el IMC de 29,66 (DS 2,66) y el perímetro abdominal de 98,80cm (DS 3,03).

Al analizar los resultados por pruebas no paramétricas (Test de Wicolxon) las diferencias entre peso, IMC y perímetro abdominal no fueron estadísticamente significativas.

#### **F. Pregabalina**

Datos no comparables, al no haber pacientes con dicho tratamiento en la visita basal y únicamente 1 paciente en visita de seguimiento V.

#### **G. Topiramato**

Datos no comparables, al haber únicamente 1 paciente con dicho tratamiento en la visita basal y ninguno en la visita de seguimiento V.

#### **H. Valproato**

##### Visita Basal

Un total de 6 pacientes presentan tratamiento con valproato en la visita basal, con dosis de entre 300 y 1500mg/día (media de 1133,33mg/día) junto con:

- 2 pacientes con quetiapina (dosis media de 2500mg/día)
- 1 paciente con risperidona inyectable 50mg/14 días
- 1 paciente con aripiprazol a dosis de 20mg/día
- 1 paciente con paliperidona a dosis de 3mg/día
- 1 paciente con olanzapina a dosis de 30mg/día

La media de peso de estos pacientes fue de 80,45kg (DS 16,75); el IMC de 28,12 (DS 5,48) y el perímetro abdominal de 98,18cm (DS 14,37).

#### Visita de Seguimiento V (mes 24)

En la visita de seguimiento a 2 años 5 pacientes mantenían el tratamiento con valproato, con una dosis entre 300 y 1500mg/día (media 1260,00mg/día) junto con:

- 1 paciente con quetiapina 200mg/día
- 1 paciente con risperidona inyectable 50mg/14 días
- 1 paciente con aripiprazol 30mg/día
- 1 paciente con paliperidona 3mg/día
- 1 paciente con olanzapina 20mg/día y haloperidol 1mg/día

La media de peso de estos pacientes fue de 76,70kg (DS 12,61); el IMC de 30,62 (DS 6,04) y el perímetro abdominal de 99,40cm (DS 14,18).

Al analizar los resultados por pruebas no paramétricas (Test de Wicolxon) las diferencias entre peso, IMC y perímetro abdominal no fueron estadísticamente significativas.

### **I. Benzodiazepinas**

#### Visita Basal

Un total de 44 pacientes presentan tratamiento con benzodiazepinas en la visita basal, con una media de peso de 80,75kg (DS 17,56); un IMC de 28,14 (DS 5,38) y un perímetro abdominal de 98,75cm (DS 14,93).

#### Visita de Seguimiento V (mes 24)

En la visita de seguimiento a 2 años 27 pacientes mantenían el tratamiento con benzodiazepinas, con una media de peso de 78,42kg (DS 17,06); un IMC de 27,97 (DS 5,22) y un perímetro abdominal de 98,66cm (DS 11,87).



Al analizar los resultados por pruebas la t de Student para muestras relacionadas las diferencias entre peso, IMC y perímetro abdominal no fueron estadísticamente significativas.

## **J. Hipnóticos**

### Visita Basal

Un total de 10 pacientes presentan tratamiento con hipnóticos en la visita basal, con una media de peso de 82,38kg (DS 11,95); un IMC de 28,61 (DS 4,88) y un perímetro abdominal de 102,10cm (DS 13,74).

### Visita de Seguimiento V (mes 24)

En la visita de seguimiento a 2 años se mantenían en tratamiento 10 pacientes con hipnóticos, con una media de peso de 78,79kg (DS 11,16); un IMC de 27,78 (DS 4,34) y un perímetro abdominal de 100,55cm (DS 9,15).

Al analizar los resultados con pruebas no paramétricas (Test de Wicolxon) las diferencias entre peso, IMC y perímetro abdominal no fueron estadísticamente significativas.

## **K. Antiparkinsonianos**

### Visita Basal

Un total de 7 pacientes presentan tratamiento con antiparkinsonianos en la visita basal, con una media de peso de 81,80kg (DS 11,44); un IMC de 28,24 (DS 3,91) y un perímetro abdominal de 97,71cm (DS 10,22).

### Visita de Seguimiento V (mes 24)

En la visita de seguimiento a 2 años se mantenían en tratamiento 5 pacientes con antiparkinsonianos, con una media de peso de 83,20kg (DS 6,40); un IMC de 28,63 (DS 2,94) y un perímetro abdominal de 99,00cm (DS 11,68).

Al analizar los resultados con pruebas no paramétricas (Test de Wicolxon) las diferencias entre peso, IMC y perímetro abdominal no fueron estadísticamente significativas.

### **L. Antidepresivos**

#### Visita Basal

Un total de 25 pacientes presentan tratamiento con antidepresivos en la visita basal, con una media de peso de 75,85kg (DS 14,66); un IMC de 27,30 (DS 4,98) y un perímetro abdominal de 96,48cm (DS 12,49).

#### Visita de Seguimiento V (mes 24)

En la visita de seguimiento a 2 años se mantenían en tratamiento 19 pacientes, con peso medio de 80,23kg (DS 12,75); un IMC de 27,84 (DS 3,00) y un perímetro abdominal de 100,31cm (DS 10,23).

Al analizar los resultados con pruebas no paramétricas (Test de Wicolxon) las diferencias entre peso, IMC y perímetro abdominal no fueron estadísticamente significativas.

## **Anexo 11.6 Análisis de la evolución de los criterios diagnósticos del Síndrome Metabólico en relación con el antipsicótico atípico empleado.**

### **A) Perímetro Abdominal**

En análisis individual de la variación del perímetro abdominal en relación con el antipsicótico utilizado tampoco aportó diferencias significativas al final del estudio, ofreciéndose a continuación el análisis pormenorizado por antipsicótico de dicha variación entre la visita basal y la final:

- Amisulpiride: solo hubo un paciente que terminó el estudio, que bajó de perímetro abdominal.
- Aripiprazol: de los 6 pacientes que terminaron el estudio, 4 aumentaron de perímetro abdominal y 2 bajaron.
- Clozapina: de los 4 pacientes que finalizaron, 2 aumentaron y 2 bajaron.
- Olanzapina: de los 11 pacientes, 5 aumentaron su perímetro y 6 disminuyeron.
- Paliperidona: de los 9 pacientes, 6 aumentaron el perímetro y 3 lo disminuyeron.
- Quetiapina: de los 5 pacientes, 3 ganaron perímetro abdominal y 2 perdieron.
- Risperidona: de los 11 pacientes, 8 aumentaron y 3 perdieron.
- Ziprasidona: los 2 pacientes que terminaron el estudio aumentaron su perímetro.
- Risperidona inyectable de larga duración: de los 17 pacientes al final del estudio, 13 incrementaron el perímetro abdominal y 4 lo disminuyeron.
- Grupo de estudio risperidona oral/paliperidona/risperidona inyectable: de los 31 pacientes que finalizaron el estudio, 22 aumentaron y 9 perdieron.

No se encontraron diferencias estadísticamente significativas en el análisis de estos resultados.

## B) Tensión Arterial

### Presión Arterial Sistólica (PAS)

- Amisulpiride: el único paciente que termino el estudio presento al final aumento de PAS.
- Aripiprazol: de los 6 pacientes que terminaron el estudio, 3 aumentaron y 3 disminuyeron su PAS.
- Clozapina: de los 4 pacientes que finalizaron, 1 mantuvo la misma PAS, 1 la aumentó y 2 la disminuyeron.
- Olanzapina: de los 11 pacientes, 7 aumentaron y 4 la disminuyeron.
- Paliperidona: de los 9 pacientes, 2 mantuvieron la misma PAS, 2 aumentaron y 5 la disminuyeron, siendo este dato estadísticamente significativo ( $p=0,022$ ).
- Quetiapina: de los 5 pacientes, 4 aumentaron y 1 disminuyó su PAS.
- Risperidona: de los 11 pacientes, 7 aumentaron y 4 disminuyeron.
- Ziprasidona: los 2 pacientes que 1 aumentó y otro disminuyó su PAS.
- Risperidona inyectable de larga duración: de los 17 pacientes al final del estudio, 1 se mantuvo estable, 5 aumentaron su PAS y 11 la disminuyeron.
- Grupo de estudio risperidona oral/paliperidona/risperidona inyectable: de los 31 pacientes que finalizaron el estudio, 2 mantuvieron la misma PAS, 13 aumentaron y 16 disminuyeron.

De estos datos el único significativo fue la disminución de la PAS con paliperidona ( $p=0,022$ ;  $X^2=7,727$ ;  $gl=1,54$ ).

### Presión Arterial Diastólica (PAD)

- Amisulpiride: el único paciente a final del estudio presento aumento de su PAD.
- Aripiprazol: de los 6 pacientes que terminaron el estudio, 2 mantuvieron la misma PAD, 1 la aumento y 3 disminuyeron.

- Clozapina: de los 4 pacientes que finalizaron, 1 incrementó su PAS, y 3 la disminuyeron.
- Olanzapina: de los 11 pacientes, 1 mantuvo la misma PAD, mientras que 5 la aumentaron y otros 5 la disminuyeron.
- Paliperidona: de los 9 pacientes, 3 incrementaron la PAS y 6 la disminuyeron
- Quetiapina: los 5 pacientes que terminaron el estudio aumentaron su PAS.
- Risperidona: de los 11 pacientes, 5 aumentaron y 6 disminuyeron.
- Ziprasidona: de los 2 pacientes, 1 aumento y otro disminuyó su PAS.
- Risperidona inyectable de larga duración: de los 17 pacientes al final del estudio, 2 se mantuvieron estables, 6 aumentaron su PAD y 9 la disminuyeron.
- Grupo de estudio risperidona oral/paliperidona/risperidona inyectable: de los 31 pacientes que finalizaron el estudio, 2 mantuvieron la misma PAD, 12 la aumentaron y 17 la disminuyeron.

No se encontraron diferencias significativas en los resultados.

### C) Colesterol HDL

- Amisulpiride: el único paciente a final del estudio presentó disminución del colesterol HDL.
- Aripiprazol: de los 6 pacientes que terminaron el estudio, 1 no varió de HDL, 4 aumentaron y 1 disminuyó.
- Clozapina: de los 4 pacientes que finalizaron, 2 aumentaron y 2 disminuyeron.
- Olanzapina: de los 11 pacientes, 3 aumentaron y 7 disminuyeron (hay un paciente que no tiene datos de HDL)
- Paliperidona: de los 9 pacientes, 4 incrementaron la cifra de HDL y 5 la disminuyeron
- Quetiapina: los 5 pacientes que terminaron el estudio aumentaron sus niveles de colesterol HDL.
- Risperidona: de los 11 pacientes, 1 mantuvo los mismos niveles, 6 aumentaron y 4 disminuyeron.

- Ziprasidona: de los 2 pacientes, 1 aumento y otro disminuyó sus niveles de HDL.
- Risperidona inyectable de larga duración: de los 17 pacientes al final del estudio, 2 se mantuvieron estables, 11 aumentaron el HDL y 4 lo disminuyeron.
- Grupo de estudio risperidona oral/paliperidona/risperidona inyectable: de los 31 pacientes que finalizaron el estudio, 3 mantuvieron la misma cifra de HDL, 18 la aumentaron y 10 la disminuyeron.

No se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre los distintos antipsicóticos estudiados.

#### **D) Triglicéridos**

- Amisulpiride: el único paciente a final del estudio presento aumento en el número de triglicéridos.
- Aripiprazol: de los 6 pacientes que terminaron el estudio, 2 aumentaron de triglicéridos y 4 disminuyeron.
- Clozapina: de los 4 pacientes que finalizaron, 1 incrementó la cifra de triglicéridos y 3 la disminuyeron.
- Olanzapina: de los 11 pacientes, 6 la aumentaron y 5 la disminuyeron.
- Paliperidona: de los 9 pacientes, 6 incrementaron los triglicéridos y 3 los disminuyeron
- Quetiapina: de los 5 pacientes que terminaron el estudio 2 aumentaron su cifra de triglicéridos y 3 la disminuyeron.
- Risperidona: de los 11 pacientes, 3 aumentaron y 8 disminuyeron.
- Ziprasidona: los 2 pacientes aumentaron el número de triglicéridos.
- Risperidona inyectable de larga duración: de los 17 pacientes al final del estudio, 9 aumentaron y 8 disminuyeron el número de triglicéridos
- Grupo de estudio risperidona oral/paliperidona/risperidona inyectable: de los 31 pacientes que finalizaron el estudio, 16 aumentaron y 15 disminuyeron la cifra final de triglicéridos.

No se encontró significación estadística en los resultados obtenidos

## **E) Glucemia**

- Amisulpiride: el único paciente a final del estudio presento disminución final en la glucemia.
- Aripiprazol: de los 6 pacientes que terminaron el estudio, 3 aumentaron y 3 disminuyeron su glucemia
- Clozapina: de los 4 pacientes que finalizaron, 2 aumentaron y 2 disminuyeron de glucemia.
- Olanzapina: de los 11 pacientes, 6 la aumentaron y 5 la disminuyeron.
- Paliperidona: de los 9 pacientes, 6 incrementaron la cifra de glucosa y 3 la disminuyeron
- Quetiapina: de los 5 pacientes que terminaron el estudio 4 aumentaron sus cifras y 1 las disminuyó.
- Risperidona: de los 11 pacientes, 5 aumentaron y 6 disminuyeron.
- Ziprasidona: de los 2 pacientes, uno se mantuvo estable y otro disminuyo de niveles de glucemia.
- Risperidona inyectable de larga duración: de los 17 pacientes al final del estudio, 1 se mantuvo estable, 10 aumentaron y 6 disminuyeron las cifras de glucosa.
- Grupo de estudio risperidona oral/paliperidona/risperidona inyectable: de los 31 pacientes que finalizaron el estudio, 1 se mantuvo estable, 17 aumentaron y 13 disminuyeron la cifra final de glucosa.

No hubo diferencias significativas en los resultados obtenidos.

# **BIBLIOGRAFÍA**



- 
- <sup>1</sup> Colton CW, Manderscheid RW. *Prev Chronic Dis* 2006; 3(2):1-14.
- <sup>2</sup> Schroeder SA, Morris CD. Confronting a neglected epidemic: tobacco cessation for persons with mental illnesses and substance abuse problems. *Annu Rev Public Health*. 2010 Apr 21;31: 297-314
- <sup>3</sup> Saha S, Chant D, McGrath J. A systematic review of mortality in schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry*. 2007; 64:1123-31.
- <sup>4</sup> Khall RB. The metabolic syndrome and schizophrenia: a comorbidity or an association?. *J Pharmacol Pharmacother* 2013;4:174-5.
- <sup>5</sup> Osby U, Correia N, Brandt L et al. *Schizophr Res* 2000; 45(1-2):21-8.
- <sup>6</sup> De Hert M, Dekker J, Wood D, Kahl K, Möller H. Enfermedad cardiovascular y diabetes en personas con enfermedad mental grave. *Rev Psiquiatr Salud Ment (Barc.)* 2009; 2(1):49-59.
- <sup>7</sup> Gladigau EL, Fazio TN, Hannam JP, Dawson LM, Jones SG. Increased cardiovascular risk in patients with severe mental illness. *Intern Med J*. 2014 Jan;44(1):65-9.
- <sup>8</sup> Leucht S, Komossa K, Rummel-Kluge C, Corves C, Hunger H, Schmin F, et al. Davis JM,. Metaanálisis de comparaciones directas entre antipsicóticos de segunda generación en el tratamiento de la esquizofrenia. APA University: Mastering Psychiatry Distance Education Program. Focus on Schizophrenia; 2011; 21-35.
- <sup>9</sup> Stahl SM. *Psicofarmacología esencial. Bases neurocientíficas y aplicaciones clínicas*. Editorial Ariel SA. Barcelona. 2002.
- <sup>10</sup> Vidal Sings. *Clin Psychiatr News* 2007; 35:1.
- <sup>11</sup> BCCResearch. Antipsychotic drugs: technologies and global markets. Junio 2010. <http://www.bccresearch.com/market-research/pharmaceuticals/antipsychotic-drugs-markets-phm063a.html> (acceso 28 de Abril de 2014)
- <sup>12</sup> Davis JM, Chen N, Glick ID: A meta-analysis of the efficacy of second-generation antipsychotics. *Arch Gen Psychiatry* 2003; 60:553-64.
- <sup>13</sup> Kahn RS, Fleischhacker WW, et al. Effectiveness of antipsychotic drugs in first-episode schizophrenia and schizophreniform disorder: an open randomized clinical trial. *Lancet* 2008; 371:1085-97.
- <sup>14</sup> Leucht S, Corves C, Arbter D, Engel RR, Li C, Davis JM: A meta-analysis comparing second-generation and first-generation antipsychotics for placebo. *Lancet* (en prensa).
- <sup>15</sup> Lieberman JA, Stroup TS, McEvoy JP, Swartz MS, Rosenheck RA, Perkins DO, et al. Effectiveness of antipsychotic drugs in patients with chronic schizophrenia. *N Engl J Med* 2005; 353:1209-23.

- 
- <sup>16</sup> Leucht S, Wahlbeck K, Hamann J, Kissling W: New generation antipsychotics versus low-potency conventional antipsychotics: a systematic review and meta-analysis. *Lancet* 2003; 361:1581-9.
- <sup>17</sup> Mortality report. 2000. The commonwealth of Massachusetts executive office of health and human services. Boston: department of mental health; 2000.
- <sup>18</sup> Koranyi EK. Morbidity and rate of undiagnosed physical illnesses in a psychiatric clinical population. *Arch Gen Psychiatry*. 1998; 155:1775-7.
- <sup>19</sup> Maj M. Physical diseases and access to physical health care in persons with schizophrenia. *The Institute Magazine*. Issue nº 14 – June 2009.
- <sup>20</sup> Dworkin R.H. Pain insensibility in schizophrenia: a neglected phenomenon and some implications. *Schizophrenia Bulletin* 1994; 20: 235-248.
- <sup>21</sup> Maj M. Necesidad de proteger y fomentar la salud física en personas con enfermedad mental grave. *Rev Psiquiatr Salud Ment (Barc.)* 2009; 2(1):1-4.
- <sup>22</sup> Bou Khalil R. Metabolic syndrome in patients with schizophrenia independently from atypical antipsychotics intake. *Presse Med* 2012;41:e238-43.
- <sup>23</sup> López-Jaramillo C, Castaño Mejía A, Henao Velásquez A, Restrepo Palacio TF, Osorio Zuluaga J. Síndrome Metabólico y Trastorno Afectivo Bipolar: una revisión de la literatura. *Rev Colomb Psiquiatr* 2013;42(3),283-91
- <sup>24</sup> Gentile S. Contributing factors to weight gain during longterm treatment with second-generation antipsychotics. A systematic appraisal and clinical implications. *Obes. Rev.* 2009; 10: 527–542.
- <sup>25</sup> Newcomer JW. Second-generation (atypical) antipsychotics and metabolic effects. A comprehensive literature review. *CNS Drugs* 2005; 19(Suppl. 1): 1–93.
- <sup>26</sup> Mackin P, Waton T, Watkinson HM, Gallagher P. A four-year naturalistic prospective study of cardiometabolic disease in antipsychotic-treated patients. *European Psychiatry* 2012; 27:50–55
- <sup>27</sup> Arranz MJ, de Leon J. Pharmacogenetics and pharmacogenomic of schizophrenia: a review of last decade of research. *Mol Psychiatry*. 2007 Aug (8): 707-47. Epub 2007 Jun 5.
- <sup>28</sup> Need AC, Keefe RS, Ge D, Grossman I, Dickson S, McEvoy JP, Goldstein DB. Pharmacogenetics of antipsychotic response in the CATIE trial: a candidate gene analysis. *Eur J Hum Genet*. 2009 Jul; 17(7): 946-57. Epub 2007 Jan 21.
- <sup>29</sup> Young AH, Grunze H. Physical health of patients with bipolar disorder. *Acta Psychiatr Scand* 2013; 127 (Suppl. 442): 3-10.

- 
- <sup>30</sup> Perrin JM, Friedman RA, Knilans TK, Black Box Working Group & Section on Cardiology and Cardiac Surgery. Cardiovascular monitoring and stimulant drugs for attention-deficit/hyperactivity disorder. *Pediatrics* 2008; 22: 451-3.
- <sup>31</sup> Gutierrez-Rojas L, Azanza JR, Bernardo M, Rojo L, Mesa F, Martinez-Ortega JM. Prevalence of metabolic síndrome in spanish patients with schizophrenia and overweight. The CRESSOB Study. *Actas Esp Psiquiatr* 2014; 42 (1): 9-17.
- <sup>32</sup> Grundy SM, Cleeman JI, Daniels SR, et al. Diagnosis and management of the metabolic syndrome: An American Heart Association/National Heart, Lung and Blood Institute Scientific Statement. *Circulation* 2005;112:2735-52.
- <sup>33</sup> Alberti KG, Zimmet PZ. Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications. Part I: Diagnosis and classification of diabetes mellitus provisional report of a WHO consultation. *Diabet Med* 1998;15:539-53.
- <sup>34</sup> Balkau , Charles MA. Comment on the provisional report from WHO consultation. European Group o For the Study of Insulin Resistance (EGIR). *Diabet Med* 1999;16:442-3.
- <sup>35</sup> National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). Third report of the National Cholesterol Education Program (NCEPP) expert panel on Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III) final report. *Circulation* 2002;106:3143-421.
- <sup>36</sup> Einhorn D, Reaven GM, Cobin RH, et al. American College of Endocrinology position statement on the insulin resistance syndrome. *Endrocr Pract* 2003;9:237-52.
- <sup>37</sup> Worldwide definition for use in clinical practice.  
<http://www.idf.org/webdata/docs/> (acceso el 23 de Abril de 2014)
- <sup>38</sup> Laaksonen DE, Lakka HM, Niskanen LK, Kaplan GA, Salonen JT, Lakka TA. Metabolic syndrome and development of diabetes mellitus: application and validation of recently suggested definitions of metabolic syndrome in a prospective cohort study. *Am J Epidemiol* 2002; 256:1070-7.
- <sup>39</sup> Ventriglio A, et al. Improvements in metabolic abnormalities among overweight schizophrenia and bipolar disorder patients. *Metabolic changes in bipolar disorder and schizophrenia. European Psychiatry* (2014)  
<http://dx.doi.org/10.1016/j.eurpsy.2012.11.005>
- <sup>40</sup> Martin-Jadraque R, Lahoz C, Mostaza JM. Riesgo cardiovascular en el paciente con esquizofrenia. En: Ezcurra J, González-Pinto A, y Gutiérrez Fraile M (Editores). *La salud física en el enfermo psiquiátrico*. Madrid: Aula Medica Ediciones, 2008:127-42.
- <sup>41</sup> Rodríguez –Artalejo F, Baca E, Esmatjes E et al. Valoración y control del riesgo metabólico y cardiovascular en los pacientes con esquizofrenia. *Medicina Clínica*. 2006; vol 127, 14:542-8.

- 
- <sup>42</sup> Ko YK, Soh MA, Kang SH, Lee JI. The prevalence of metabolic syndrome in schizophrenic patients using antipsychotics. *Clin Psychopharmacol Neurosci*. 2013 Aug;11(2):80-8.
- <sup>43</sup> Allison DB, Fontaine KR, Heo M, et al. The distribution of body mass index among individuals with and without schizophrenia. *J Clin Psychiatry* 1999; 60:215-20.
- <sup>44</sup> Wolf AM, Colditz GA. Current estimates of the economic cost of obesity in the United States. *Obes Res* 1998; 6:97-106.
- <sup>45</sup> Fagiolini A, Kupfer D, y cols. Obesity as correlate of outcome in patients with bipolar I disorder. *Am J Psychiatry* 2003; 160(1):112-7.
- <sup>46</sup> Aronne LJ. Epidemiology, morbidity, and treatment of overweight and obesity. *J Clin Psychiatry* 2001; 62(suppl 23):13-22.
- <sup>47</sup> Whiting D, Unwin N, Roglic G. Diabetes: equity and social determinant. En: Blas E, Sivasankara Kupup A (eds). *Equity, social determinat and public health programmes*. Geneva: World Health Organization, 2010: 77-94.
- <sup>48</sup> Qin L, Knol MJ, Corpeleijn E y cols. Does physical activity modify the risk of obesity for type 2 diabetes: a review of epidemiological data. *Eur J Epidemiol* 2010; 25:5-12.
- <sup>49</sup> Patja K, Jousilahti P, Hu G and cols. Effects of smoking, obesity and physical activity and risk of type 2 diabetes in middleaged Finnish men and women. *J Intern Med* 2005; 258:356-62.
- <sup>50</sup> The Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. Report of the Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. *Diabetes Care* 2000;23(suppl 1):S4-S19
- <sup>51</sup> De Hert M, Correll CU, Bobes J, and cols. Physical illness in patients with severe mental disorders. The prevalence, impact of medication and disparities in health care. WPA Educational Module. *World Psychiatry* 2011; 10:52-77.
- <sup>52</sup> Knowler WC, Barret-Connor E, Fowler S and cols. Reduction in the incidence of type 2 diabetes with lifestyle intervention or metformin. *N Engl J Med* 2002; 346:393-403.
- <sup>53</sup> Kilbourne AM, Cornelius JR, y cols. Burden of general medical conditions among individuals with bipolar disorder. *Bipolar Disod* 2004; 6(5):368-73.
- <sup>54</sup> Gough SC, O'Donovan MC. Clustering of metabolic comorbidity in schizophrenia, a genetic contribution. *J Psychopharmacology* 2005; 19 Suppl 6:182-6.
- <sup>55</sup> Ryan MC, Collis P, Thakore JH. Impaired fasting glucose tolerance in first – episode, drug – naïre patients with schizophrenia. *Am J Psychiatry*. 2003; 160:284 -9.

- 
- <sup>56</sup> Johannessen L, Strudsholm U y cols. Increased risk of hypertension in patients with bipolar disorder and patients with anxiety compared to background population and patients with schizophrenia. *J Affect Disord* 2006; 95(1-3):13-7.
- <sup>57</sup> World Health Organization, International Society of Hypertension Writing Group: 2003 World Health Organization (WHO)/International Society of Hypertension (ISH) statement on management of hypertension. *J Hypertens* 2003; 21:1983-92.
- <sup>58</sup> European Society of Hypertension-European Society of Cardiology Guidelines Committee. 2003 European Society of Hypertension - European Society of Cardiology guidelines for the management of arterial hypertension. *J Hypertens* 2003; 21:1011-53.
- <sup>59</sup> Carney CP, Jones LE. Medical comorbidity in women and men with bipolar disorders: a population-based controlled study. *Psychosom Med.* 2006 Sep-Oct; 68(5),684-91
- <sup>60</sup> National Cholesterol Education Program (NCEP): Expert panel on detection, evaluation and treatment of high blood cholesterol in adults (adult treatment panel III). Third report of the national cholesterol education program (NCEP): expert panel on detection, evaluation and treatment of high blood cholesterol in adults (adult treatment panel III) final report. *Circulation* 2002; 106:3143-421.
- <sup>61</sup> Chafetz L, White MC, Collins-Brige G, Nickens J. The poor general health of the severely mentally ill: impact of schizophrenia diagnosis. *Community Ment Health J* 2005; 41:169-84.
- <sup>62</sup> Himelhoch S, Lehman A, Kreyenbuhl J, y cols. Prevalence of chronic obstructive pulmonary disease among those with serious mental illness. *Am J Psychiatry* 2004; 161:2317-9.
- <sup>63</sup> Winkelman JW. Schizophrenia, obesity and obstructive sleep apnea. *J Clin Psychiatry* 2001; 62:8-11.
- <sup>64</sup> Goff DC, Cather C, Evins AE, et al. Medical morbidity and mortality in schizophrenia. Guidelines for psychiatrists. *J Clin Psychiatry* .2005; 66:183-94.
- <sup>65</sup> Mané A, Bernardo M. Morbilidad médica en la esquizofrenia. En: Actualización en esquizofrenia. SCM eds. Barcelona. 2003.
- <sup>66</sup> Ziedonis D, WilliamsJM, Smelson D. Serious mental illness and tobacco addiction: a model program to address this common but neglected issue. *Am J Med Sci* 2003; 326: 223-30.
- <sup>67</sup> Garcia-Portilla MP, Saiz PA, Benabarre A, et al. Impact of substance use on the physical health of patients with bipolar disorder. *Acta Psychiatr Scand* 2010;121: 437-45.

- 
- <sup>68</sup> Mishin V, Shevchuk E, Tsygankov BD and cols. New-onset pulmonary tuberculosis patients with schizophrenia: course and efficiency of treatment. *Probl Tuberk Bolenz Legk* 2008; 6:6-10.
- <sup>69</sup> Lönnroth K, Jaramillo E, Williams B and cols. Tuberculosis: the role of risk factors and social determinants. En: Blas E, Sivasankara Kurup A (eds). *Equity, social determinat and public health programmes*. Geneva: World Health Organization, 2010: 219-41
- <sup>70</sup> Calabrese JR, Hirschfeld RM, Reed M, Davies MA, Frye MA, Keck PE y cols. Impact of bipolar disorder on a US community sample. *J Clin Psychiatry* 2003 Apr; 64(4):425-32.
- <sup>71</sup> Gulbinat W, Dupont A, Jablensky A, Jensen OM, Marsella A, Nakane Y, et al. Cancer incidence of schizophrenic patients. Results of record linkage studies in three countries. *Br J Psychiatry* 1992; 161(supl.18): 75-85.
- <sup>72</sup> Connolly M, Kelly C. Lifestyle and physical healt in schizophrenia. *Advances in Psichiatric Treatment* 2005; 11:125-32.
- <sup>73</sup> Damjanovic A, Ivkovic M, Jasovic-Gasic M, Paunovic V. Comorbidity of schizophrenia and cancer in a cohort of patients hospitalized for schizophrenia in Denmark, 1969-1993. *Schizophrenia Research* 2005; 75:315-24.
- <sup>74</sup> Katz J, Kunofsky S, Patton RE, Alloway NC. Cancer mortality among patients in New York mental hospital. *Cancer* 1967; 20:2194-9.
- <sup>75</sup> Materson E, O'Shea B. Smoking and malignancy in schizophrenia. *Br J Psychiatry* 1984; 145:429-32.
- <sup>76</sup> Hernández R, Medrano J, Gainzarain JC, Andía A, Avellani D. Esquizofrenia y cáncer. En: Ezcurra J, González-Pinto A, y Gutiérrez Fraile M (Editores). *La salud física en el enfermo psiquiátrico*. Madrid: Aula Medica Ediciones, 2008:143-70.
- <sup>77</sup> Asociación Española Contra el Cáncer. Código Europeo Contra el Cáncer [on line]. Madrid 2011.  
<https://www.aecc.es/SobreElCancer/Prevencion/codigoeuropeocontraelcancer/Paginas/codigoeuropeocontraelcancer.aspx> ( acceso el 28 de Mayo de 2012)
- <sup>78</sup> Cournos F and cols, Schizophrenia and comorbid HIV or HCV. *Journal of Clinical Psychiatry* 2005; 66(S6):27-33.
- <sup>79</sup> Gainzarain JC, Avellanai D, Andía A, Hernández R. Enfermedades infecciosas y esquizofrenia. En: Ezcurra J, González-Pinto A, y Gutiérrez Fraile M (Editores). *La salud física en el enfermo psiquiátrico*. Madrid: Aula Medica Ediciones, 2008:79-126.
- <sup>80</sup> Sokal J, Messias E, Dickerson FB, y cols. Comorbidity of medical illnesses among adults with serius mental illness who are receiving community psychiatric services. *J Nerv Ment Dis* 2004; 192:421-4.

- 
- <sup>81</sup> Kuritzky A, Mazeh D, Levi A. Headache in schizophrenic patients: a controlled study. *Cephalalgia* 1999; 19:725-7.
- <sup>82</sup> Mc Intyre RS, Konarski JZ, Wilkins K, Bouffard B, Soczynska JK, Kennedy SH. The prevalence and impact of migraine headache in bipolar disorder: results from the Canadian Community Health Survey. *Headache*. 2006Jun; 46(6):973-82.
- <sup>83</sup> Bouza C, López T, Alcázar R, Sarriá A, Amate JM. Morbimortalidad por patología física en esquizofrenia. En: Ezcurra J, González-Pinto A, y Gutiérrez Fraile M (Editores). *La salud física en el enfermo psiquiátrico*. Madrid: Aula Medica Ediciones, 2008: 195-243.
- <sup>84</sup> Cañellas F. Sueños y trastornos psiquiátricos. En: Ezcurra J, González-Pinto A, y Gutiérrez Fraile M (Editores). *La salud física en el enfermo psiquiátrico*. Madrid: Aula Medica Ediciones, 2008: 385-403.
- <sup>85</sup> Thase ME. Antidepressant treatment of the depressed patient with insomnia. *J Clin Psychiatry* 1999; 60(supl 17):28-31.
- <sup>86</sup> Rial RV, Nicolau MC, Gamundi A, Akaarir M, Aparicio S, Garau C, et al. The trivial function of sleep. *Sleep Med Rev* 2007; 11(4):311-25.
- <sup>87</sup> Misra M, Papakostas GI, Klibanski A. Effects of psychiatric disorders and psychotropic medication on prolactin and bone metabolism. *J Clin Psychiatry* 2004; 65:1607-18.
- <sup>88</sup> Mané A y Bernardo M. Morbilidad médica en la esquizofrenia. Actualización en la esquizofrenia Enrique Álvarez ed. SCM. 2003
- <sup>89</sup> Batel P. Addiction and schizophrenia. *Eur Psychiatry* 200; 15:115-22.
- <sup>90</sup> Kavanagh DJ, McGrath JJ, Jenner L. Substance use in psychotic disorders: results from the Australian survey of mental health and wellbeing. *Acta Psychiatr Scand* 2000; 102 (supl.404):5.
- <sup>91</sup> Kessler RC, McGonagle KA, Zhao S, Nelson CB, Hughes M, Eshleman S, et al. Lifetime and 12-month prevalence of DSM-III-R psychiatric disorders in the United States. Result from the National Comorbidity Survey. *Arch Gen Psychiatry*. 1994; 51:8-19.
- <sup>92</sup> Dixon L, Hass G, Weiden PJ, y cols. Drug abuse in schizophrenia patients: clinical correlates and reasons for use. *Am J Psychiatry* 1991; 148(2):224-30.
- <sup>93</sup> San L, Arranz B, Ramírez N, Salavert J. Esquizofrenia y trastorno por uso de sustancias. En: Ezcurra J, González-Pinto A, y Gutiérrez Fraile M (Editores). *La salud física en el enfermo psiquiátrico*. Madrid: Aula Medica Ediciones, 2008: 243-73.

- 
- <sup>94</sup> Dickey B, Azeni H, Weiss R, y cols. Schizophrenia, substance use disorders and medical co-morbidity. *J Ment Health Policy Econ* 2000; 3(1):27-33.
- <sup>95</sup> Miner CR, Rosenthal RN, Hellerstein DJ, Muenz LR. Prediction of compliance with outpatient referral in patients with schizophrenia and psychoactive substance disorders. *Arch Gen Psychiatry* 1997; 54:706-12
- <sup>96</sup> Haywood TW, Kravitz HM, Grossman LS, y cols. Predicting the “revolving door” phenomenon among patients with schizophrenia, schizoaffective, and affective disorders. *Am J Psychiatry* 1995; 152(6):856-61.
- <sup>97</sup> Swofford CD, Scheller-Gilkey G, Miller AH, y cols. Double jeopardy: schizophrenia and substance use. *Am J Drug Alcohol Abuse* 2000; 26(3):343-53.
- <sup>98</sup> Bousoño M, Bousoño M, Bascaran MT. Tratamiento antipsicótico como factor de riesgo para la salud física. En: Ezcurra J, González-Pinto A, y Gutiérrez Fraile M (Editores). *La salud física en el enfermo psiquiátrico*. Madrid: Aula Medica Ediciones, 2008: 289-98.
- <sup>99</sup> De Hert M, Detraux J, Van Winkel R, Yu W, Correl CU. Metabolic and cardiovascular adverse effects associated with antipsychotic drugs. *Nat Rev Endocrinol* advance online publication 18 October 2011; doi:10.1038/nrendo.2001.156
- <sup>100</sup> Theisen FM, Gebhardt S, Haberhausen M, Heinzl-Gutenbrunner M, Wehmeier PM, Krieg JC, et al. Clozapine-induced weight gain: a study in monozygotic twins and same-sex sib pairs. *Psychiatric Genetics* 2005; 15:285–9.
- <sup>101</sup> O’neill MF. Study focuses in on potential cause on antipsychotic-induced diabetes. *Drug News Perspect* 2005;18:481-2.
- <sup>102</sup> De Hert M, Schreurs V, Sweers K, Van Eyck D, Hanssens L, Sinko S y cols. Typical and atypical antipsychotics differentially affect long-term incidence rates of the metabolic syndrome in first-episode patients with schizophrenia: a retrospective chart review. *Schizophrenia Research* 101 (2008); 295-303.
- <sup>103</sup> De Hert M, Schreurs V, Vancampfort D, Van Winkel R. Metabolic syndrome in people with schizophrenia: a review. *World Psychiatry* 2009; 8:15-22.
- <sup>104</sup> De Hert M, Dekker JM, Wood D, Kahl KG, Möller HJ. Enfermedad cardiovascular y diabetes en personas con enfermedad mental grave. Declaración de la posición de la Sociedad Psiquiátrica Europea (EPA), respaldada por la Asociación Europea para el Estudio de la Diabetes (EASD) y la Sociedad Europea de Cardiología (ESC). *Rev Psiquiatr Salud Ment (Barc)* 2009; 2(1):49-59
- <sup>105</sup> Basson B, Kinon B, Taylor C, Szymanski K, Gilmore J, Tollefson G. Factors Influencing Acute Weight Change in Patients With Schizophrenia Treated With Olanzapine, Haloperidol, or Risperidone. *J Clin Psychiatry* 2001; 62(4):231-38.



- 
- <sup>106</sup> Ellingrod VL, Perry PJ, Ringold JC, Lund BC, Bever-Stille K, Fleming F, Holman TL, Miller D. Weight gain associated with the -759C/T polymorphism of the 5HT2C receptor and olanzapine. *Am. J. Med. Genet. B Neuropsychiatr. Genet.* 2005; 134B(1):76-78.
- <sup>107</sup> Miller DD, Ellingrod VL, Holman TL y cols. Clozapine-induced weight gain associated with 5HT2C receptor-759C/ T polymorphism. *Neuropsychiatr Genet* 2005; 133:97-100.
- <sup>108</sup> Krakowski M, Czobor P, Citrome L. Weight gain, metabolic parameters and the impact of race in aggressive inpatients randomized to double-blind clozapine, olanzapine or haloperidol. *Schizophrenia Research* 110 (2009); 95-102.
- <sup>109</sup> American Psychiatric Association: Practice Guideline for the treatment of patients with schizophrenia, 2nd ed. *Am J Psychiatry* 2004; 161 (Feb suppl).
- <sup>110</sup> García-García P, Quintanilla MA, Argemi M, Banzo C, García – Quirantes A, Barrera A, et al. Riesgo metabólico y esquizofrenia. *Psiquiatría.com. Interpsiquis.* 2008.
- <sup>111</sup> Leucht S, Cipriani A, Spineli L, et al. Comparative efficacy and tolerability of 15 antipsychotic drugs in schizophrenia: a multiple-treatments meta-analysis. *Lancet* 2013; 382:951-62.
- <sup>112</sup> Gentile S. Long-Term Treatment with Atypical Antipsychotics and the Risk of Weight Gain. *A Literature Analysis. Drug Safety* 2006; 29 (4):303-19.
- <sup>113</sup> Keefe RS, Mohs RC, Bilder RM, et al. Neurocognitive assessment in the Clinical Antipsychotic Trials of Intervention Effectiveness (CATIE) project schizophrenia trial: development, methodology, and rationale. *Schizophr Bull* 2003;29:45-55.
- <sup>114</sup> Bowden CL y cols. *Arch Gen Psychiatry* 2000; 57:481-9. Prescribing information. Physicians´desk reference. 59th ed. Montvale, NJ: Medical Economics Co; 2005.
- <sup>115</sup> Perez-Iglesias R, Mata I, Pelyo-Terán JM, Amado JA, García-Unzueta MT, Berja A y cols. Alteraciones de la glucosa y los lípidos tras 1 año de tratamiento antipsicótico en una población no tratada con anterioridad. *Schizophrenia Research* 107 (2009); 115-21.
- <sup>116</sup> Wampers M y cols. Differential effects of olanzapine and risperidona on plasma adiponectin levels over time: results from a 3 month prospective open-label study. *Eur Neuropsychopharmacol* (2011), doi:10.1016/j.euroneo.2011.03.010
- <sup>117</sup> Lindenmayer JP, Nathan AM, Smith RC. Hyperglycemia associated with the use of atypical antipsychotics. *The Jf Clin Psychiatry* 2001; 62(Suppl 23): 30-8.
- <sup>118</sup> Azanza JR, Cárdenas E. Psicofármacos e intervalo QTc. En: *Fármacos y QTc: Mitos y realidades.* De Teresa E., Tamargo J, Delpón E, Azanza JR y Cárdenas E. (Eds) You &Us, S.A., Madrid 2002.

- 
- <sup>119</sup> Coulter 2001
- <sup>120</sup> Haddad PM, Hellewell JSE, Wieck A. Antipsychotic induced hyperprolactinaemia: a series of illustrative case reports. *Journal of Psychopharmacology* 2001; 15 (4):293-5.
- <sup>121</sup> Abraham G, Paing WW, Kaminski J, Joshep A, Kohergyi E, Josiassen RC. Effects of elevated serum prolactine on bone mineral density and bone metabolism in female patients with schizophrenia: a prospective study. *Am J Psychiatry* 2003; 160(9):1618-20.
- <sup>122</sup> Goodnick. *Expert Opinion Pharmacotherapy* 2002; 2(10):1655-62.
- <sup>123</sup> Banchemo P, Giachetto G. Agranulocitosis inducida por medicamentos. *Arch Pediatría Urug* 2002; 73(2):76-9
- <sup>124</sup> De Hert M, Hudyana H, Dockx L, Bernagie C, Sweers K, Tack J y cols. Second-generation antipsychotics and constipation: A review of the literature. *European Psychiatry* 2011;26 (1):34-44
- <sup>125</sup> Lipkovich I, Jacobson JG, Caldwell C, Hoffman VP, Kryzhanovskaya L, Beasley M. Early predictors of weight gain risk during treatment with olanzapine: Analysis of pooled data from 58 clinical trials. *Psychopharmacol. Bull.*2009; 42(4): 23–39.
- <sup>126</sup> Gebhardt S, Haberhausen M, Heinzl-Gutenbrunner M, Gebhardt N, Remschmidt H, Krieg JC, Hebebrand J, Theisen FM. Antipsychotic-induced body weight gain: predictors and a systematic categorization of the long-term weight course. *J Psychiatr Res.* 2009 Mar;43(6):620-6. doi: 10.1016/j.jpsychires.2008.11.001. Epub 2008 Dec 24.
- <sup>127</sup> Bernardo M, Safont G, Oliveira C. Recomendaciones para la monitorización y la promoción de la salud física en los pacientes con esquizofrenia y otros trastornos mentales graves. Proyecto Monitor. Departamento de Salud. Generalitat Catalunya. Barcelona. 2014
- <sup>128</sup> Cortés B, Bécker J, Mories Álvarez MT, Sánchez Marcos AI, Molina V. Contribution of baseline body mass index and leptin serum level to the prediction of early weight gain with atypical antipsychotics in schizophrenia. *Psychiatry and Clinical Neurosciences* 2014; 68: 127–132.
- <sup>129</sup> Kinon BJ, Kaiser CJ, Ahmed S; Rotelli MD, et al. Association between early and rapid weight gain and change in weight over one year of olanzapine therapy in patients with schizophrenia and related disorder. *J Clin Psychopharmacol* 2005; 25 (3): 255-8
- <sup>130</sup> Kinon KT, Basson B, Gilmore JA et al. Long-term olanzapine treatment: weight change and weight-related health factors in schizophrenia. *J Clin Psychiatry* 2001;62:92-100

- 
- <sup>131</sup> Kelly DL, Conley RR, Love RC, Morrison JA, McMahon RP. Metabolic risk with second-generation antipsychotic treatment: A double-blind randomized 8-week trial of risperidone and olanzapine. *Ann. Clin. Psychiatry* 2008; 20: 71–78.
- <sup>132</sup> Bobes J, Saiz- Ruiz J, Bernardo M et al. Consenso para la evaluación de la salud física de los pacientes con esquizofrenia. En: XV Congreso Europeo de Psiquiatría. Madrid, España, 17 -21 de Marzo de 2007.
- <sup>133</sup> Saiz Ruiz J, Bobes García J, Vallejo Ruiloba J, Giner Ubago J, García-Portilla González MP. Consenso sobre la salud física del paciente con esquizofrenia de las Sociedades Españolas de Psiquiatría y de Psiquiatría Biológica. *Actas Esp Psiquiatr* 2008; 36(5); 251-64.
- <sup>134</sup> Bobes J, Saiz Ruiz J, Montes JM Mostaza M, Rico-Villademoros F, Vieta E. Consenso Español de Salud Física del Paciente con Trastorno Bipolar. *Rev Psiquiatr Salud Ment (Barc)* 2008; 1: 26-37.
- <sup>135</sup> Arango C, Bobes J, Aranda P, Carmena R, García-García M, Rejas J, on behalf of the CLAMORS Study Collaboratove Group. A comparasion of schizophrenia outpatients treated with antipsychotics with and without metabolic syndrome: findings from the CLAMORS study. *Schizop Res* 2008; 104:1-12.
- <sup>136</sup> Manu P. When therapeutic lifestyle changes fail; pharmacological management of metabolic syndrome in psychiatry. Ponencia presentada en el 159th Annual Meeting of the American Psychiatric Association. Toronto, 20-25 Mayo, 2006
- <sup>137</sup> Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, Cushman WC, Green LA, Izzo JL y cols. National Heart, Lung and Blood Institute Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Pressure; National High Blood Pressure Education Program Coordination Committee: The Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Pressure; the JNC 7 report. *JAMA* 2003; 289:2560-72.
- <sup>138</sup> Hennekens. *Circulation* 1998; 97: 1095-102.
- <sup>139</sup> Montejo AL, Majadas S. Implicaciones clínicas de la hiperprolactinemia. En: Ezcurra J, González-Pinto A, y Gutiérrez Fraile M (Editores). *La salud física en el enfermo psiquiátrico*. Madrid: Aula Medica Ediciones, 2008: 299-315.
- <sup>140</sup> García-Portilla MA, Saiz PA, Benabarre A, Sierra P, Pérez J, Rodríguez A y cols. The prevalence of metabolic syndrome in patients with bipolar disorder. *J. Affect. Disord.* 106 (2008); 197-201.
- <sup>141</sup> Drews J. Genomic sciences and medicine of tomorrow. *Nat Biotechnol.* 1996 Nov; 14(11):1516-8
- <sup>142</sup> Eichelbaum M, Evert B. Influence of pharmacogenetics on drug disposition and response. *Clin Exp Pharmacol Physiol* 1996; 23:983-5.

- 
- <sup>143</sup> Lerer B, Segman RH. Pharmacogenetics of antipsychotic therapy: pivotal research issues and the prospects for clinical implementation. *Dialogues Clin Neurosci* 2006; 8: 85-94.
- <sup>144</sup> Lencz T, Malhotra AK. Pharmacogenetics of antipsychotic-induced side effects. *Dialogues Clin Neurosci*. 2009; 11 (4): 405-15.
- <sup>145</sup> Liou YJ, Liao DL, Chen JY, Wang YC, Lin CC, Bai YM et al. Association analysis of the dopamine D3 receptor gene ser9gly and brain-derived neurotrophic factor gene val66met polymorphisms with antipsychotic-induced persistent tardive dyskinesia and clinical expression in Chinese schizophrenic patients. *Neuromolecular Med* 2004; 5: 245-51.
- <sup>146</sup> Schillevoort BI, de Boer A, Van der Weide WJ, Steijns LS, Roos RA, Jansen PA et al. Antipsychotic-induced extrapyramidal syndromes and cytochrome P450 2D6 genotype: a case-control study. *Pharmacogenetics* 2002; 12: 235-40.
- <sup>147</sup> Herken H, Erdal ME, Boke O, Savas HA. Tardive dyskinesia is not associated with the polymorphisms of 5-HT<sub>2A</sub> receptor gene, serotonin transporter gene and catechol-o-methyltransferase gene. *Eur Psychiatry* 2003; 18: 77-81.
- <sup>148</sup> Gabriela Frías GA, Sagrario Hierro SO, Jiménez JA, Moreno LD, Ruiz RC. Farmacogenómica y sus aplicaciones clínicas. *Dermatología Rev Mex* 2007;51(3):99-111
- <sup>149</sup> Isaza CA, Henao J, López AM, Cacabelos R. Isolation, sequence and genotyping of the drug Metabolizer CYP2D6 gene in the Colombian population. *Methods Find Exp Clin Pharmacol*. 2000; 22: 695-705.
- <sup>150</sup> Zhou SF. Polymorphism of human cytochrome P450 2D6 and its clinical significance: Part I. *Clin Pharmacokinet*. 2009; 48(11): 689-723.
- <sup>151</sup> Wilkinson G. Drug metabolism and variability among patients in drug response. *N Engl J Med* 2005;353:2211-21.
- <sup>152</sup> Gervasini G, Carrillo JA, Benítez J. Importancia del citocromo p-450 en terapéutica farmacológica. Monografía no. 14. En: *Citocromo P-450*. Eds: Cascales M, Gómez-Lechón MJ, Madrid: Instituto de España, Real Academia de Farmacia; 2004: 387-418.
- <sup>153</sup> Sicard MN, Zai CC, Tiwani AK, Souza RP, Meltzer HY, Lieberman JA, et al. Polymorphisms of the HTR2C gene and antipsychotic-induced weight gain: an update and meta-analysis. *Pharmacogenomics*. 2010 Nov; 11 (11): 1561-71.
- <sup>154</sup> Mulder H, Frank B, Van der-Beek, Van der AA, Avens J, Wilmink FW, et al. The association between HTR2C gene polymorphisms and the metabolic syndrome in patients with schizophrenia. *J Clin Psychopharmacol*. 2007 Aug 27(4): 33-43.
- <sup>155</sup> Pooley EC, Fairburn CG, Cooper Z, Sodhi MS, Cowen PJ, Harrison PJ. A 5-HT<sub>2C</sub> receptor promoter polymorphism (HTR2C - 759C/T) is associated with obesity in

---

women, and with resistance to weight loss in heterozygotes. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet.* 2004 Apr 1;126B(1):124-7.

<sup>156</sup> Yuan X, Yamanda K, Ishiyama-Shigemoto S et al. Identification of polymorphic loci in the promoter region of the serotonin 5-HT<sub>2C</sub> receptor gene and their association with obesity and type II diabetes. *Diabetologia.* 2000; 43: 343-76.

<sup>157</sup> Godlewska BR, Olajosy-Hilkesberger L, M Ciwoniuk M, Olajosy M, H Marmurowska-Michalowska H, J Limon J, Landowski J. Olanzapine-induced weight gain is associated with the 759C/T and 697G/C polymorphisms of the HTR<sub>2C</sub> gene. *The Pharmacogenomics Journal* (2009) 9, 234–241

<sup>158</sup> Lappalainen J, Zhang L, Dean M, Oz M, Ozaki N, et al. (1995) Identification, expression, and pharmacology of a Cys23-Ser23 substitution in the human 5-HT<sub>2c</sub> receptor gene (HTR<sub>2C</sub>). *Genomics* 27: 274–279 [PubMed]

<sup>159</sup> Okada M, Northup JK, Ozaki N, Russell JT, Linnoila M, et al. (2004) Modification of human 5-HT<sub>2C</sub> receptor function by Cys23Ser, an abundant, naturally occurring amino-acid substitution. *Mol Psychiatry* 9: 55–64 [PubMed]

<sup>160</sup> Gunes A, Melkersson KI, Scordo MG, Dahl MG. Association between HTR<sub>2C</sub> and HTR<sub>2A</sub> polymorphisms and metabolic abnormalities in patients treated with olanzapine or clozapine. *J Clin Psychopharmacol.* 2009 Feb; 29(1): 65-8.

<sup>161</sup> López-Rodríguez R, Güzey, C., Spigset, O. Allele and genotype frequencies of serotonin and dopamine receptor and transporter polymorphisms in a norwegian population. XV Reunión de Farmacólogos de la Comunidad de Madrid 2006

<sup>162</sup> Menoyo A, Del Rio E, Baiget M. Characterization of variant alleles of cytochrome CYP2D6 in a Spanish population. *Cell Biochem Funct.* 2006;24(5):381-385

<sup>163</sup> Crescenti A, Mas S, Gassó S, Baiget M, Bernardo M, Lafuente A. Simultaneous genotyping of CYP2D6 \*3, \*4, \*5 and \*6 polymorphisms in a spanish population through multiplex long polymerase chain reaction and minisequencing multiplex single base extension analysis. *Clin Exp Pharmacol Physiol.* 2007;34(10):992-997.

<sup>164</sup> Brattstrom L, Wilcken DE, Ohrvik J, Brudin L. Common Methylenetetrahydrofolate Reductase Gene Mutation Leads to Hyperhomocysteinemia but Not to Vascular Disease: The Result of a Meta-Analysis. *Circulation* 1998; 98 (23): 2520-6. [PubMed: 984357]

<sup>165</sup> Ellingron V, Miller D, Stephan T, Moline J, Holman T, Kerr J. Metabolic syndrome and insulin resistance in schizophrenia patients receiving antipsychotics genotyped for the Methylenetetrahydrofolate Reductase (MTHFE ) 677C/T and 1298A/C variants. *Schizophr Res.* 2008 January; 98(1-3): 47-54.

<sup>166</sup> Burghardt KJ1, Ellingrod VL. Detection of metabolic syndrome in schizophrenia and implications for antipsychotic therapy : is there a role for folate? *Mol Diagn Ther.* 2013 Feb;17(1):21-30..

- 
- <sup>167</sup> Ueland PM, Hustad S, Schneede J, Refsum H, Vollset SE. Biological and clinical implications of the MTHFR C677T polymorphism. *Trends Pharmacol Sci* 2001; 22:195-201
- <sup>168</sup> Panel Síndrome Metabólico EuroEspes. <http://euroespes.com/servicios/laboratorio-de-genomica/paneles-de-riesgo/panel-sindrome-metabolico/> (acceso 08 Septiembre de 2014)
- <sup>169</sup> Genómica del Síndrome Metabólico. <http://www.gen-t.es/rep-pdf/Genomica-del-Sindrome-Metabolico.pdf> (acceso el 08 de Septiembre de 2014)
- <sup>170</sup> Martínez-Frias ML, Bermejo E, Perez B, Desviat LR, Castro M, Leal F, Mansilla E, Martínez-Fernández ML, Rodríguez-Pinilla E, Rodríguez L, Ugarte M, Grupo de Trabajo del Estudio Colaborativo Español de Malformaciones Congénitas (ECEMC). Analysis of the frequencies of genotype combinations of 4 polymorphisms of genes acting on the folate cycle in the Spanish population. *Med Clin (Barc)* 2008; 131:81-88.
- <sup>171</sup> De Leon J, Correa JC, Rúaño G, Windemuth A, Arranz MJ, Diaz FJ. Exploring genetic variations that may be associated with the direct effects of some antipsychotics on lipid levels. *Schizophr Res.* 2008 Jan; 98(1-3):40-6. Epub 2007 Nov 26.
- <sup>172</sup> Nyström F, Nilsson P, Olsson AG, Karlberg BE, Ohman KP. A population study of plasma neuropeptide Y: correlations with components of the metabolic syndrome. *Blood Press.* 1996 Nov;5 (6):349-53.
- <sup>173</sup> Turtzo LC, Lane MD. NPY and neuro-adipocyte interactions in the regulation of metabolism. *EXS* 2006; 95: 133-41.
- <sup>174</sup> Tiwari AK, Brandl EJ, Weber C, Likhodi O, Zai CC, Hahn MK, Lieberman JA, Meltzer HY, Kennedy JL, Müller DJ. Association of a functional polymorphism in neuropeptide Y with antipsychotic-induced weight gain in schizophrenia patients. *J Clin Psychopharmacol.* 2013 Feb;33(1):11-7. doi: 10.1097/JCP.0b013e31827d145a.
- <sup>175</sup> Vehof J, Risselada AJ, Al Hadithy AF, Burger H, Swider H, Wiffert B, et al. Association of genetic variants of the histamine H1 and muscarine M3 receptor with BMI and HbA1c values in patients on antipsychotic medication. *Psychopharmacology (Berl).* 2001 Jul; 216 (2): 257-65. Epub 2001 Feb 19.
- <sup>176</sup> Templeman LA, Reynolds GP, Arranz B, San L. Polymorphisms of the 5-HT2C receptor and leptin genes are associated with antipsychotic drug-induced weight gain in Caucasian subjects with a first-episode psychosis. *Pharmacogenet Genomics* 2005; 15: 195-200.
- <sup>177</sup> Opgen-Rhein C, Brandl EJ, Müller DJ, Neuhaus AH, Tiwari AK, Sander T, et al. Association HTR2c, but not LEP or INSIG2 genes with antipsychotic-induced weight gain in a German sample. *Pharmacogenomics.* 2010 Jun; 11(6): 773-80.

- 
- <sup>178</sup> Calarge CA, Ellingrod VL, Acion L, et al. Variants of the dopamine D2 receptor gene and risperidone-induced hiperprolactinemia in children and adolescents. *Pharmacogenet Genomics*. 2009; 19: 373-82 [Pub Med]
- <sup>179</sup> Kwon JS, Kim E, Kang DH, Choi JS, Yu KS, Jang IJ, Shin SG. APLUS study group. TaqIA polymorphism in the dopamine D2 receptor gene as a predictor of clinical response to aripiprazol. *Neuropsychopharmacol*. 2008; 18: 897-907 [Pub Med]
- <sup>180</sup> Arranz MJ, Kapur S. Pharmacogenetics in psychiatry: are we ready for widespread clinical use? *Schizophr Bull*. 2008; 34: 30-44.
- <sup>181</sup> Arranz MJ, Gutiérrez B. Farmacogenética en psiquiatría: la necesidad de demostrar sus beneficios. *Rev Psiquiatr Salud Ment (Barc)* 2011; 4 (3): 117-8.
- <sup>182</sup> Bobes J, Gonzalez MP, Bousoño M. Calidad de vida en las esquizofrenias. Barcelona: J.R. Prous. 1995
- <sup>183</sup> García-Portilla González M.P., Bascarán Fernández M.T., Saiz Martínez P.A., Parellada Redondo M., Bousoño García M., Bobes García J. Banco de instrumentos básicos para la práctica de la psiquiatría clínica. 6ªed. Madrid: Comunicación y Ediciones Sanitarias, S.L.; 2011.
- <sup>184</sup> Elizagarate E, Sánchez P, Ezcurra J. La esquizofrenia refractaria. 1ª ed. Victoria-Gasteiz (España): Ikusager Ediciones S.A; 2011.
- <sup>185</sup> Franch JI, Conde VJM, Blanco JA, Medina G. El incumplimiento terapéutico: concepto, magnitud, factores relacionados, métodos de detección y medidas de actuación: propuesta de un programa para el hospital de día psiquiátrico (on-line). *Interpsiquis* 2001;(2) <http://www.psiquiatria.com/tratamientos/el-incumplimiento-terapeutico-concepto-magnitud-factores-relacionados-metodos-de-deteccion-y-medidas-de-actuacion-propuesta-de-un-programa-para-el-hospital-de-dia-psiquiatrico/> (acceso 15 Septiembre 2014).
- <sup>186</sup> The British Psychological Society & The Royal College of Psychiatrists. The treatment and management of depression in adults. National Collaborating Centre for Mental Health commissioned of National Institute for Health & Clinical Excellence (NICE), 2009.
- <sup>187</sup> Voisey J, Swagell CD, Hughes IP, Barnes M, Burton SC, van Daal AM, Morris CP, Lawford BR, Young RMcD. A DRD2 polymorphism predicts PANSS score variability in schizophrenia patients treated with antipsychotics. *Psychiatry Research* 2010; 177(3): 367-8.
- <sup>188</sup> Bernardo M, Bioque M. Esquizofrenia. En: Vallejo Ruiloba J. Introducción a la psicopatología y a la psiquiatría. 7ªed. Barcelona: Elsevier Masson; 2011. p.208-15.
- <sup>189</sup> Vieta E. Trastornos bipolares y esquizoafectivos. En: Vallejo Ruiloba J. Introducción a la psicopatología y a la psiquiatría. 7ªed. Barcelona: Elsevier Masson; 2011. p.258-85.

- 
- <sup>190</sup> Lauriello J, Lenroot R, Bustillo JR. Maximizing the synergy between pharmacotherapy and psychosocial therapies for Schizophrenia. *Psychiatr Clin North Am* 2003; 26:191-211
- <sup>191</sup> Ziedonis D, Williams JM, Smelson D. Serious mental illness and tobacco addiction: a model program to address this common but neglected issue. *Am J Med Sci* 2003; 326: 223-30.
- <sup>192</sup> García-Portilla MP, Saiz PA, Benabarre A, et al. Impact of substance use on the physical health of patients with bipolar disorder. *Acta Psychiatr Scand* 2010;121: 437-45.
- <sup>193</sup> Berk M, Ng F, Wang WV et al. Going up with the smoke: tobacco smoking is associated with worse treatment out-comes in mania. *J Affect Disord* 2008; 110: 126-34.
- <sup>194</sup> Kilbourne AM, Rofey DL, McCarthy JF, Post EP, Welsh D, Blow FC. Nutrition and exercise behaviour among patients with bipolar disorder. *Bipolar Disord* 2007; 9: 443-52.
- <sup>195</sup> Compton MT, Daumit GL, Druss BG. Cigarette smoking and overweight/obesity among individuals with serious mental illnesses: a preventive perspective. *Harv Rev Psychiatry* 2006;14:212-22.
- <sup>196</sup> Chadda RK, Ramshankar P, Deb KS, Sood M. Metabolic syndrome in schizophrenia: Differences between antipsychotic-naive and treated patients. *J Pharmacol Pharmacother* 2013;4:176-86
- <sup>197</sup> Khalil RB. The metabolic syndrome and schizophrenia: A comorbidity or an association? *J Pharmacol Pharmacother* 2013;4:174-5.
- <sup>198</sup> McIntyre RS, Trakas K, Lin D, et al. Risk of weight gain associated with antipsychotic treatment: results from the Canadian National Outcomes Measurement Study in Schizophrenia. *Can J Psychiatry* 2003; 48 (10): 689-94 90.
- <sup>199</sup> Cornier MA, Dabalea D, Hernandez TL et al. The metabolic syndrome. *Endocrin Rev* 2008; 29, 777-822.
- <sup>200</sup> De Almeida KM, Moreira CL, Lafer B. Metabolic syndrome and bipolar disorder: what should psychiatrists know? *CNS Neurosci Ther.* 2012 Feb;18(2):160-6.
- <sup>201</sup> Young AH, Grunze H. Physical health of patients with bipolar disorder. *Acta Psychiatr Scand* 2013: 127 (Suppl. 442): 3-10.
- <sup>202</sup> Gabriele JM, Dubbert PM, Reeves RR: Efficacy of behavioral interventions in managing atypical antipsychotic weight gain. *Obes Rev* 2009, 10:442-55.



---

<sup>203</sup> Tsutsumi A1, Kanazawa T, Kikuyama H, Okugawa G, Uenishi H, Miyamoto T, Matsumoto N, Koh J, Shinosaki K, Kishimoto T, Yoneda H, Kinoshita T. Genetic polymorphisms in dopamine- and serotonin-related genes and treatment responses to risperidone and perospirone. *Psychiatry Investig.* 2009 Sep;6(3):222-5. doi: 10.4306/pi.2009.6.3.222. Epub 2009 Aug 3.

<sup>204</sup> Lapetra Peralta J y cols. Prevalencia del Síndrome Metabólico y Factores Asociados en Población Andaluza. Servicio Andaluz de Salud.  
[www.juntadeandalucia.es/servicioandaluzdesalud](http://www.juntadeandalucia.es/servicioandaluzdesalud) (acceso el 24 de Octubre de 2014)

<sup>205</sup> Baker F, Intagliata J. Quality of life in the evaluation of community support systems. *Evaluation and Program Planning* 1982, 5: 69-79.