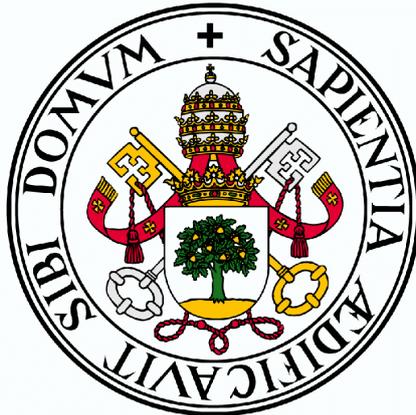


UNIVERSIDAD DE VALLADOLID
TRABAJO DE FIN DE GRADO
GRADO EN NUTRICIÓN HUMANA Y DIETÉTICA



**SEGUIMIENTO DEL PESO CORPORAL EN PACIENTES
TRATADOS CON ANTIPSICÓTICOS: REVISIÓN
BIBLIOGRÁFICA**

Autora:

Marta Estefanía Martín Izquierdo

Tutora:

Prof. Dra. Natalia Jimeno Bulnes

Curso académico 2014-2015

RESUMEN

El tratamiento con antipsicóticos es uno de los principales factores de riesgo que más contribuye a la ganancia de peso en personas con enfermedades mentales graves. Los efectos negativos derivados del sobrepeso y la obesidad, sumados a los propios de la enfermedad, tienen como consecuencia una menor calidad y esperanza de vida en estos pacientes.

El objetivo principal de este estudio es realizar una revisión bibliográfica del seguimiento de peso en pacientes tratados con antipsicóticos.

La búsqueda de artículos se ha realizado en diferentes bases de datos: PubMed, Medes, Dialnet, ScienceDirect y WebOfScience, combinando una serie de palabras clave relacionadas con el tema tratado. De todos los artículos identificados han sido seleccionados 20 para formar parte de la revisión.

El aumento de peso asociado a antipsicóticos es crítico en el primer año de tratamiento. Entre un 8,2 y un 78% de los pacientes sufren un incremento significativo (>7% de aumento respecto al peso inicial). Además, existen ciertos factores que se asocian a una potenciación de la elevación en el peso corporal: ser tratado con los antipsicóticos olanzapina o clozapina, ser joven, primera exposición al fármaco, tener Índice de Masa Corporal (IMC) bajo inicial, llevar una mala alimentación, el sedentarismo.

En definitiva, el tratamiento con antipsicóticos produce un aumento de peso cuyo grado depende de las características del paciente y el tipo de fármaco administrado. Es necesaria la realización de nuevas revisiones sistemáticas con un análisis de mayor número de estudios y la formación de un equipo multidisciplinar para el tratamiento de los pacientes de los que se hace referencia en este estudio.

Palabras clave: antipsicótico, peso corporal, obesidad, enfermedad mental, seguimiento.

ABSTRACT

Antipsychotic therapy is one of the major risk factors that most contributes to weight gain in people with severe mental illness. The negative effects of being overweight and obesity, together with the disease itself, lead to a lower quality of life and life expectancy in these patients.

The main purpose of this study is to review the literature on monitoring weight gain in patients treated with antipsychotics.

The search for articles was carried out in different databases: PubMed, Medes, Dialnet, ScienceDirect and WebOfScience, by combining a series of keywords related to the topic. Of all the articles identified, 20 were selected to be part of the review.

Antipsychotic-related weight gain is critical in the first year of treatment. Between 8.2 and 78% of patients experience a significant increase (>7% increase over the initial weight). In addition, there are certain factors that make an increase in body weight even more likely: being treated with antipsychotic olanzapine or clozapine, being young, first exposure to the drug, having a low initial Body Mass Index (BMI), eating a poor diet, a sedentary lifestyle.

In short, antipsychotic treatment produces an increase in weight whose level depends on the characteristics of the patient and the type of drug administered. The implementation of new systematic reviews with an analysis of more studies and the formation of a multidisciplinary team to treat the patients referred to in this study is necessary.

Keywords: antipsychotics, body weight, obesity, mental illness, tracking.

ÍNDICE

1. Justificación.....	5
2. Introducción.....	5-8
2.1. Antipsicóticos	
2.2. Problemas de salud en relación con el peso y los antipsicóticos	
3. Objetivos.....	9
3.1. Objetivo principal	
3.2. Objetivos secundarios	
4. Metodología.....	9-12
4.1. Búsqueda bibliográfica	
4.2. Selección de artículos y valoración de la calidad	
4.3. Variables recogidas	
4.4. Gestión de la bibliografía	
5. Resultados.....	13-26
5.1. Estudios seleccionados	
5.2. Variables de datos de publicación	
5.3. Variables de contenido	
5.3.1. Variación del peso corporal	
5.3.2. Factores que potencian o disminuyen el aumento de peso	
5.3.3. Factores sin influencia sobre el peso	
6. Discusión.....	26-30
6.1. Limitaciones, fortalezas y líneas futuras de investigación	
7. Conclusiones.....	30
8. Bibliografía.....	31-34
9. Anexos.....	35-37
- Anexo I: declaración STROBE	
- Anexo II: escala de Jadad	

1. JUSTIFICACIÓN

Los antipsicóticos atípicos constituyen el tratamiento de primera elección en diversos trastornos psicóticos. Y aunque tienen mejor perfil de efectos adversos que los antipsicóticos convencionales, se han detectado efectos colaterales indeseables como el aumento de peso. Esto no solo tiene consecuencias a largo plazo sino que además puede conducir a una menor adhesión al tratamiento y, por tanto, un empeoramiento de la enfermedad.

Por ello, es necesaria la colaboración de un equipo de profesionales de la salud que incluya la figura del dietista-nutricionista para el correcto tratamiento de estos pacientes y, así, poder mejorar su calidad de vida.

Cabe mencionar que el estudio ÍCARO, en el que colaboran profesores de la Facultad de Medicina de Valladolid, investiga los aspectos referentes al aumento de peso asociado a antipsicóticos y su objetivo principal es el de conocer cuál es la influencia genética. De esta manera, ha surgido la línea de investigación para este trabajo de fin de grado y otros anteriores.

En definitiva, dicha línea de estudio fue elegida para tener conocimiento de todos los aspectos relacionados con los antipsicóticos y su influencia en el peso corporal, y poder así paliar los problemas derivados.

2. INTRODUCCIÓN

2.1. Antipsicóticos

Los antipsicóticos son un grupo de fármacos de uso frecuente en el tratamiento de procesos psiquiátricos (demencia, esquizofrenia o trastorno bipolar), así como en otros procesos de distinta etiología (vértigo, cuadros eméticos, dolor crónico neuropático, etc).

La clasificación más aceptada es la que distingue entre típicos o de 1ª generación y atípicos o de 2ª generación, y dentro de cada uno de ellos hay distintos fármacos (tablas 1 y 2). ⁽³⁾

Los antipsicóticos atípicos han reemplazado en la práctica clínica actual a los convencionales o típicos por considerarlos clínicamente superiores, aunque la evidencia científica no siempre lo demuestra. Pero sí está verificado que la segunda generación de antipsicóticos se considera menos neurotóxica y con menor probabilidad de causar síntomas extrapiramidales y disquinesia tardía, aunque la mayoría de ellos son responsables de mayor aumento de peso que sus predecesores. También se ha demostrado ser la causa de un gran número de alteraciones metabólicas que hoy forman lo comúnmente conocido como síndrome metabólico.⁽²⁾

Tabla 1. Clasificación de antipsicóticos típicos según su grupo químico. ⁽³⁾

Antipsicóticos típicos	Grupo químico	Fármaco
	Fenotiazinas	Clorpromazina
		Levomepromazina
		Pipotiazina
		Flufenazina
Perfenazina		
Trifluoperazina		
Tiopropazina		
Butirofenonas	Haloperidol	
Tioxantenos	Zuclopentixol	
Ortopramidas	Amisulprida	
	Sulpirida	
	Tiaprida	

Tabla 2. Tipos de antipsicóticos atípicos más utilizados. ⁽³⁾

Antipsicóticos atípicos	Fármacos
	Clozapina
	Risperidona
	Olanzapina
	Quetiapina
	Ziprasidona
	Sertindol
	Aripripazol

2.2. Problemas de salud en relación con el peso y los antipsicóticos

El sobrepeso y la obesidad son la acumulación anormal o excesiva de grasa que puede ser perjudicial para la salud.

La prevalencia mundial de obesidad en la población general se ha multiplicado por más del doble entre 1980 y el pasado año (2014). En 2014, más de 1900 millones de adultos de 18 o más años tenían sobrepeso (el 39% de la población adulta mundial), de los cuales, más de 600 millones eran obesos (alrededor del 13%).⁽²³⁾

Los pacientes con enfermedades mentales graves tienen mayor riesgo que la población general de sufrir ganancia de peso, síndrome metabólico, enfermedades cardiovasculares y, en definitiva, mayor mortalidad. Esto es debido a la combinación de diversos factores: la predisposición genética, la vida sedentaria y dieta desequilibrada que llevan, la alta prevalencia de fumadores y, el factor que más contribuye a ello, el tratamiento con antipsicóticos.⁽²⁾ Una revisión sistemática concluye que el 38% de las muertes de pacientes con esquizofrenia se debe a eventos cardiovasculares que pueden estar causados por obesidad.⁽²⁹⁾

Mediante una encuesta de satisfacción se obtuvo que el 60% de los pacientes referían el aumento de peso como una de las complicaciones del tratamiento y, dentro de ese porcentaje, más del 50% lo consideraban el efecto secundario más difícil de gestionar.⁽²⁾

Lo más preocupante de la ganancia de peso es que conlleva al sobrepeso y la obesidad, con sus correspondientes efectos perjudiciales para la salud:

- Manifestaciones psíquicas: disminución de la autoestima, aislamiento social, trastornos de ansiedad, depresión, desarrollo de trastornos de la conducta alimentaria, etc. Todos estos problemas agravan los que ya padecen los pacientes con trastornos mentales.
- Enfermedades pulmonares: la acumulación de grasa dificulta la correcta ventilación pudiendo ocasionar enfermedades como la enfermedad pulmonar obstructiva crónica, asma, apnea obstructiva del sueño y el síndrome de hipoventilación pulmonar.

- Enfermedades cardiovasculares e hipertensión: la obesidad favorece la formación de coágulos en los vasos sanguíneos que dependiendo de donde se depositen pueden provocar cardiopatía isquémica, cuyos eventos más graves son la muerte súbita, infarto del miocardio agudo y angina de pecho; o infarto cerebral.
- Diabetes de tipo 2: consecuencia principalmente de la resistencia a la insulina que produce el exceso de peso.
- Cáncer: los principales tipos de cáncer relacionados son el cáncer de mama, útero, cérvix, próstata, riñón, colon, esófago, estómago, páncreas e hígado.
- Enfermedades hepáticas: las más comunes son la esteatosis hepática no alcohólica o hígado graso, esteatohepatitis y cirrosis hepática.
- Trastornos ginecológicos: los más frecuentes son anomalías menstruales, infertilidad y síndrome de ovario poliquístico.
- Trastornos del aparato locomotor: especialmente la osteoartritis que es una enfermedad degenerativa de las articulaciones muy discapacitante.

Todo ello sobrelleva a una mala calidad de vida y una disminución de la esperanza de vida de la persona que lo padece.⁽²⁰⁾

Además de los efectos comentados, el incremento de peso es una de las causas de incumplimiento de tratamiento lo cual conlleva a un empeoramiento de la enfermedad de base.

Esta falta de adhesión se puede observar en diferentes investigaciones como el estudio CATIE. Este estudio es uno de los principales realizados en pacientes con esquizofrenia y su principal objetivo era delinear las diferencias en la eficacia de 5 antipsicóticos: olanzapina, perfenazina, quetiapina, risperidona y ziprasidona. Fueron incluidos 1493 pacientes con esquizofrenia tratados en 57 instituciones y se asignaron aleatoriamente a cada uno de los diferentes fármacos. En él se presenta que el 74% de los pacientes interrumpen el tratamiento antes de los 18 meses (1061 de entre 1432 sujetos), de entre los cuales, el porcentaje de interrupción con tratamiento de olanzapina fue el menor y el de quetiapina el mayor. Pero la principal causa de discontinuación en el grupo de tratamiento con olanzapina fue el aumento de peso o los efectos metabólicos.⁽¹⁹⁾

3. OBJETIVOS

3.1. Objetivo principal

El objetivo es realizar una revisión bibliográfica sobre el seguimiento del peso corporal en pacientes tratados con antipsicóticos.

3.2. Objetivos secundarios

- Identificar qué antipsicóticos provocan mayor aumento de peso.
- Identificar los factores que potencian el aumento de peso.
- Identificar los factores que reducen el aumento de peso.

4. METODOLOGÍA

4.1. Búsqueda bibliográfica

Las distintas publicaciones se identificaron mediante una búsqueda en las principales bases de datos para el periodo comprendido entre 2010 y 2015. En concreto fueron consultadas las siguientes:

En español:

- Medes (<https://medes.com/Public/Home.aspx>): es una base de datos bibliográfica en español de acceso gratuito a través de Internet con el propósito de poner a disposición del profesional sanitario, una herramienta de consulta bibliográfica cuyas principales ventajas son la continua actualización y evaluación de sus contenidos. Es el elemento nuclear de una iniciativa denominada MEDES, que tiene como objetivo contribuir a promover la publicación científica en revistas biomédicas en español, así como favorecer su difusión nacional e internacional.
- Dialnet (<http://dialnet.unirioja.es/>): uno de los mayores portales bibliográficos del mundo, cuyo principal cometido es dar mayor visibilidad a la literatura científica hispana. Está centrado fundamentalmente en los ámbitos de las Ciencias Humanas, Jurídicas y Sociales, y constituye una herramienta

fundamental para la búsqueda de información de calidad. En la actualidad podemos encontrar en la base de datos: artículos de revista, libros y artículos de libros colectivos, actas de congresos, tesis doctorales, reseñas de otras publicaciones en Dialnet, etc.

En inglés:

- PubMed (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed>): comprende más de 24 millones de citas de literatura biomédica de MEDLINE, revistas de ciencias biológicas, y libros online. Está centrado en los campos de la biomedicina y la salud, que abarca partes de las ciencias biológicas, del comportamiento, químicas y la bioingeniería. También proporciona acceso a los sitios web relevantes adicionales y enlaces a otros recursos de biología molecular NCBI. PubMed es un recurso gratuito que está desarrollado y mantenido por el Centro Nacional de Información Biotecnológica (NCBI), en la Biblioteca Nacional de Medicina (NLM), que se encuentra en los Institutos Nacionales de Salud (NIH).
- ScienceDirect (<http://www.sciencedirect.com/>): base de datos para investigadores, profesores, estudiantes, profesionales de la salud y profesionales de la información. Combina publicaciones científicas, técnicas y sanitarias autorizadas para poder mantener al profesional informado y así pueda trabajar con mayor eficacia y eficiencia. Contiene más de 13 millones de publicaciones derivadas de cerca de 2500 revistas y más de 33000 libros.
- WebOfScience (<http://apps.webofknowledge.com/>): es una colección de bases de datos bibliográficas, de citas y referencias de publicaciones de carácter científico y tecnológico. Recoge las referencias de las principales publicaciones de cualquier disciplina del conocimiento desde 1900. Mediante esta página web los investigadores pueden conocer la bibliografía que se publica sobre sus áreas de interés e investigación, conocer el impacto que tienen sus artículos y las citas que reciben, realizar una búsqueda rápida de artículos interrelacionados y recibir alertas de contenido en áreas de su interés e investigación.

Estas dos últimas bases fueron consultadas a través de la página web de la biblioteca de la Universidad de Valladolid (<http://almena.uva.es/>)

La combinación de palabras clave utilizada ha sido la siguiente:

- En las bases de datos en español: “antipsicótico” MÁS “peso corporal”.
- En las bases de datos en inglés: “antipsychotic” o “psychotic” o “antipsychotic drug” MÁS “weight gain” o “body weight” o “weight follow up” o “weight”.

Además de realizar la búsqueda de la forma anterior, se identificaron otros estudios adicionales mediante la examinación de la bibliografía de las publicaciones encontradas. Adicionalmente, uno de los artículos fue proporcionado por la tutora de este proyecto.

4.2. Selección de artículos y valoración de la calidad

Se han incluido los artículos que son estudios en seres humanos, estudios de seguimiento, con datos de variación del peso de los pacientes, y publicados entre 2010 y 2015.

Los criterios de exclusión son los siguientes: estudios en animales, transversales, en pacientes sanos, estudios genéticos y/o con tamaño muestral menor de 50.

Asimismo, otro criterio de inclusión o exclusión es la calidad de los artículos, la cual ha sido analizada de la siguiente manera:

- Los estudios observacionales se analizaron de manera crítica siguiendo las pautas de la declaración STROBE. (Anexo I)⁽²⁷⁾
- La calidad de los ensayos clínicos se valoró mediante la escala de Jadad (Anexo II), de manera que los estudios con una puntuación de 3 o más en esta escala eran incluidos y los estudios con menos de 3 puntos eran excluidos.⁽³¹⁾

4.3. Variables recogidas

De los distintos estudios se van a analizar tanto variables de los datos de publicación como variables del contenido.

Entre las variables de publicación están:

- Autores.
- Año de publicación: como he indicado anteriormente los años de publicación deben de estar comprendidos entre el 2010 y el 2015.
- Tipo de publicación: artículo de revista, libro...
- Nombre de la revista: en el caso de que sea un artículo publicado en una revista.
- Idioma: inglés o español.
- País de realización: en caso de ser indicado en el estudio.
- Base de datos de búsqueda: pueden ser las bases de datos anteriormente especificadas u otras formas de búsqueda.

Las variables de contenido son:

- Tipo de estudio y duración de este: estudios observacionales tanto prospectivos como retrospectivos, ensayos clínicos o revisiones.
- Tamaño muestral del estudio: el tamaño mínimo debe ser de 50.
- Tipo/s de antipsicótico/s utilizados y dosis media administrada.
- Resultados observados en referencia al cambio de peso.
- Factores que potencian el aumento de peso.
- Factores que inhiben el aumento de peso o lo reducen.
- Factores que no influyen en el peso

4.4. Gestión de la bibliografía

Todos los artículos incluidos en la revisión han sido introducidos en el programa web Refworks. Se ha adjuntado el archivo en pdf de cada una de las publicaciones; de esta manera ha sido más sencilla la tarea de gestión de la bibliografía.

5. RESULTADOS

5.1. Estudios seleccionados

Se han obtenido un total de 41 publicaciones. De entre todas ellas han sido incluidas 20 y el resto han sido descartadas por las siguientes razones:

- Estudio de seguimiento con ausencia de datos sobre el peso de los pacientes: 4 artículos.
- Tamaño muestral $n < 50$: 7 artículos. 3 de ellos eran estudios de un caso.
- Estudios transversales: 2 artículos
- Considerados de mala calidad tras su análisis: 3 estudios observacionales y 5 ensayos clínicos (con < 3 puntos en la escala de Jadad).

Los datos de los artículos seleccionados están reflejados en las tablas 3 y 4 que expongo a continuación por orden alfabético del apellido del principal autor:

Tabla 3. Datos de publicación de los artículos seleccionados por orden alfabético del 1º apellido del principal autor.

	AUTORES	AÑO	TÍTULO PUBLICACIÓN	TIPO DE PUBLICACIÓN	REVISTA	IDIOMA	PAÍS DE REALIZACIÓN	BASE DE DATOS UTILIZADA
1	Aguilar, E.; Coronas, R. y Caixàs, A.	2012	Síndrome metabólico en pacientes esquizofrénicos con tratamiento antipsicótico	Artículo en revista	Medicina Clínica	Español	España	Medes
2	Chiliza, B.; Asmal, L.; Oosthuizen, P. et al.	2015	Changes in body mass and metabolic profiles in patients with first-episode schizophrenia treated for 12 months with a first-generation antipsychotic	Artículo en revista	European Psychiatry	Inglés	Sudáfrica	WebOfScience
3	Correll, CU.; Lencz, T. y Malhotra, AK.	2011	Antipsychotic drugs and obesity	Artículo en revista	Trends in Molecular Medicine	Inglés	-	Bibliografía de otros artículos
4	Cortés Morales, B.	2011	Síndrome metabólico y antipsicóticos de segunda generación	Artículo en revista	Revista de la Asociación Española de Neuropsiquiatría	Español	España	Medes
5	Findling, RL.; Pathak, S.; Earley, WR et al.	2013	Safety, tolerability, and efficacy of quetiapine in youth with schizophrenia or bipolar I disorder: a 26-week, open-label, continuation study	Artículo en revista	Journal of child and adolescent psychopharmacology	Inglés	-	PubMed
6	Fleischhacker, WW.; Heikkinen, ME.; Olié, JP. et al.	2010	Effects of adjunctive treatment with aripiprazole on body weight and clinical efficacy in schizophrenia patients treated with clozapine: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial	Artículo en revista	International Journal of Neuropsychopharmacology	Inglés	Internacional	Bibliografía de otros artículos
7	Fleischhacker, WW.; Siu, CO.; Bodén, R. et al.	2013	Metabolic risk factors in first-episode schizophrenia: baseline prevalence and course analysed from the European First-Episode Schizophrenia Trial	Artículo en revista	International Journal of Neuropsychopharmacology	Inglés	Internacional	Bibliografía de otros artículos

	AUTORES	AÑO	TÍTULO DE PUBLICACIÓN	TIPO DE PUBLICACIÓN	REVISTA	IDIOMA	PAÍS DE REALIZACIÓN	BASE DE DATOS UTILIZADA
8	Hert, M.; Dobbelaere, M.; Sheridan, EM. et al.	2011	Efectos adversos metabólicos y endocrinos de los antipsicóticos de segunda generación en niños y adolescentes: una revisión sistemática de ensayos aleatorizados, controlados con placebo y guías de práctica clínica	Artículo en revista	Psiquiatría biológica	Español	-	Medes
9	Jimeno Bulnes, N.; Velasco González, V.; Escudero García, A. et al.	2012	Estudio multidisciplinar de seguimiento del peso corporal en una cohorte de pacientes en tratamiento inicial con antipsicóticos	Artículo en revista	Anales de la Real Academia de Medicina y Cirugía de Valladolid	Español	España	Facilitado por la tutora
10	Katagiri, H.; Tohen, M.; McDonell, DP. et al.	2013	Efficacy and safety of olanzapine for treatment of patients with bipolar depression: Japanese subpopulation analysis of a randomized, double-blind, placebo-controlled study	Artículo en revista	BMC psychiatry	Inglés	Japón	PubMed
11	Kemp, DE.; Correll, CU.; Tohen, M. et al.	2013	Associations among obesity, acute weight gain, and response to treatment with olanzapine in adolescent schizophrenia	Artículo en revista	Journal of child and adolescent psychopharmacology	Inglés	Estados Unidos y Rusia	PubMed
12	Kern Sliwa, J.; Fu, DJ.; Bossie, CA. et al.	2014	Body mass index and metabolic parameters in patients with schizophrenia during long-term treatment with paliperidone palmitate	Artículo en revista	Schizophrenia Research	Inglés	-	PubMed
13	Lee, SY.; Park, MH.; Patkar, AA. et al.	2011	A retrospective comparison of BMI changes and the potential risk factors among schizophrenic inpatients treated with aripiprazole, olanzapine, quetiapine or risperidone	Artículo en revista	Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry	Inglés	Corea	ScienceDirect

	AUTORES	AÑO	PUBLICACIÓN	TIPO DE PUBLICACIÓN	REVISTA	IDIOMA	PAÍS DE REALIZACIÓN	BASE DE DATOS UTILIZADA
14	Muench, J. y Hamer, AM.	2010	Adverse effects of antipsychotic medications	Artículo en revista	American Family Physician	Inglés	-	PubMed
15	Nasrallah, HA.; Silva, R.; Phillips, D. et al.	2013	Lurasidone for the treatment of acutely psychotic patients with schizophrenia: a 6-week, randomized, placebo-controlled study	Artículo en revista	Journal of Psychiatric Research	Inglés	-	WebOfScience
16	Pérez Iglesias, R.; Martínez García, O.; Pardo García, G. et al.	2014	Course of weight gain and metabolic abnormalities in first treated episode of psychosis: the first year is a critical period for development of cardiovascular risk factors	Artículo en revista	International Journal of Neuropsychopharmacology	Inglés	España	Bibliografía de otros artículos
17	Pérez Iglesias, R.; Ortiz García, V.; Martínez García, O. et al.	2014	Comparison of metabolic effects of aripiprazole, quetiapine and ziprasidone after 12 weeks of treatment in first treated episode of psychosis	Artículo en revista	Schizophrenia Research	Inglés	España	WebOfScience
18	Reynolds, GP. y Kirk, SL.	2010	Metabolic side effects of antipsychotic drug treatment-pharmacological mechanisms	Artículo en revista	Pharmacology and therapeutics	Inglés	-	ScienceDirect
19	Usher, K.; Park, T.; Foster, K. et al.	2014	A randomized controlled trial undertaken to test a nurse-led weight management and exercise intervention designed for people with serious mental illness who take second generation antipsychotics	Artículo en revista	Journal of Advanced Nursing	Inglés	Australia	PubMed
20	Wang, M.; Tong, J.; Zhu, G. et al.	2012	Metformin for treatment of antipsychotic-induced weight gain: a randomized, placebo-controlled study	Artículo en revista	Schizophrenia Research	Inglés	China	ScienceDirect

Tabla 4. Datos de contenido de los artículos seleccionados por orden alfabético del 1º apellido del principal autor.

	AUTOR Y AÑO	TIPO DE ESTUDIO	N	PACIENTES	ANTIPSICÓTICO	RESULTADOS (PESO)	FACTORES QUE DISMINUYEN PESO	FACTORES QUE AUMENTAN PESO
1	Aguilar et al, 2012	Revisión no sistemática	25 publicaciones	Publicaciones: pacientes con esquizofrenia		La olanzapina y clozapina son los antipsicóticos que producen mayor aumento de peso. El aumento de peso es más frecuente en los antipsicóticos de 2ªG que en los de 1ªG. Datos METEOR: aumento peso más rápido en las primeras semanas (media de 3,8kg en 1º meses) y puede tardar años en estabilizarse		Mujeres son más vulnerables a aumento de peso con clozapina y quetiapina. Mayor predisposición: menor edad, menor IMC inicial, historia familiar o personal de obesidad, mayor estrés
2	Chilliza et al, 2015	Observacional prospectivo (12 meses)	83	1º episodio de esquizofrenia. Edad: 16-45 años (media: 24) Pacientes africanos.	Decanoato de flupentixol (1ª G) Dosis: 2 inyecciones semanales	Incremento de peso medio: 8 kg (p<0,05) Ganancia severa de peso (>7% respecto inicio): 23% pacientes		La reducción de dosis de tratamiento no disminuye la ganancia de peso
3	Correll et al, 2011	Revisión no sistemática	63 publicaciones			Muchos moderadores y mediadores de aumento de peso durante el tratamiento antipsicótico: factores del paciente (edad, sexo, IMC...), factores relacionados con la enfermedad (primera exposición, reducción de síntomas...) y del tratamiento (duración, dosis y tipo)		1ª exposición a antipsicóticos Bajo IMC inicial y estatus de peso normal
4	Cortés Morales et al, 2011	Revisión no sistemática	46 publicaciones			Aumento de peso, en especial la obesidad central, se relaciona fuertemente con resistencia insulina. Riesgo aumento de peso: Mayor: clozapina y olanzapina Intermedio: risperidona y quetiapina Menor: ziprasidona y aripiprazol		

	AUTOR Y AÑO	TIPO DE ESTUDIO	N	PACIENTES	ANTIPSIKÓTICO	RESULTADOS (PESO)	FACTORES QUE DISMINUYEN PESO	FACTORES QUE AUMENTAN PESO
5	Findling et al, 2013	Ensayo clínico aleatorio (26 semanas)	381	Esquizofrenia y trastorno bipolar. Edad: 10-17 años (media: 14) Participantes de otro ensayo previo con quetiapina.	Quetiapina (2ªG) Dosis: entre 400 y 800 mg	Ganancia de peso media: 3,7 kg (SD 7,3) Aumento de >7% del peso inicial: esquizofrenia (28,3%), trastorno bipolar (30,6%)		
6	Fleischhacker et al, 2010	Ensayo clínico aleatorio 1ª fase: 16 sem 2ª fase: 12 sem	207	Esquizofrenia. Edad: 18-65 años (media: 39) A. Fase doble ciego: - Grupo tratado: clozapina y aripripazol - Grupo placebo: clozapina y placebo B. Fase de extensión abierta: todos reciben clozapina y aripripazol	Clozapina (2ªG) o clozapina + aripripazol(2ªG) Dosis de clozapina: 200-900 mg/d	Fase doble ciego: - G. tratado: pérdida de 2,53 kg - G. placebo: pérdida de 0,38 kg (diferencia significativa, p<0,001) Fase de extensión abierta: (kg) - G. tratado en fase anterior: -3,26 - G. placebo en fase anterior: -1,88 El g. placebo experimentó mayor pérdida de peso en la segunda fase que el g. tratado. Pacientes con pérdida de peso significativa: - G. tratado: 21% - G. placebo: 17%	La combinación de aripripazol con olanzapina tiene beneficios significativos en términos de peso	
7	Fleischhacker et al, 2013	Ensayo clínico aleatorio (1 año)	498	Primer episodio de esquizofrenia. Edad: 18-40 años (media: 26) Primera exposición a antipsikóticos	Haloperidol (1ªG), amisulprida, olanzapina, quetiapina o ziprasidona (2ªG)	Haloperidol: ganancia de 5,48 kg Amisulprida: 7,17 kg Olanzapina: 10,06 kg Quetiapina: 6,68 kg Ziprasidona: 2,5 kg		

	AUTOR Y AÑO	TIPO DE ESTUDIO	N	PACIENTES	ANTIPSIKÓTICO	RESULTADOS (PESO)	FACTORES QUE DISMINUYEN PESO	FACTORES QUE AUMENTAN PESO
8	De Hert et al, 2011	Revisión bibliográfica	31 publicaciones	Publicaciones: Ensayos a corto plazo y resúmenes de revisiones sistemáticas En niños y adolescentes		<p>Mayoría de estudios cambios de peso significativos comparación con placebo, excepto con ziprasidona.</p> <p>Metaanálisis con 3.048 niños y adolescentes (24 estudios):</p> <p>Ziprasidona: - 0,04 kg Aripripazol: 0,79 kg Quetiapina: 1,43 kg Risperidona: 1,76 kg Olanzapina: 3,45 kg</p> <p>Niños observar cambio de peso es de utilidad limitada puesto que están en desarrollo.</p>		<p>Menor edad Presencia de sobrepeso y obesidad o peso bajo Origen étnico no blanco</p> <p>Un aumento de peso temprano (>7% peso en 6 primeras semanas) parece ser útil para predecir un aumento de peso significativo posterior</p>
9	Jimeno Bulnes et al, 2012	De cohortes prospectivo (6 meses)	50	Diversos trastornos psiquiátricos. Edad: media 54 años	Aripripazol, olanzapina, paliperidona, quetiapina o risperidona (2ªG)	<p>Disminuyen de peso: 24%</p> <p>Incremento de 0 a 2kg: 20%</p> <p>Incremento de 2 a 5kg: 24%</p> <p>Incremento de 5,1 a 10kg: 18%</p> <p>Incremento >10kg: 8%</p>	Las mujeres de 55 años o más tienden a mostrar una disminución o mantenimiento del peso inicial.	En pacientes menores de 55 años y en hombres el aumento de peso es significativamente mayor
10	Katagiri et al, 2013	Ensayo clínico (6 semanas)	156	Trastorno bipolar. Edad 18-64 años (media: 38). Pacientes japoneses. Grupo tratado con olanzapina y grupo placebo	Olanzapina (2ªG) Dosis: 5-20 mg/d	<p>Ganancia de peso media: olanzapina 2,12 kg (DE=0,21) vs placebo -0,36 kg (DE=0,29)</p> <p>Aumento de >7% de peso inicial: olanzapina 20,2% vs placebo 1,9%</p>		
11	Kemp et al, 2013	Observacional (recogida datos ensayo clínico 6 semanas)	64	Esquizofrenia. Edad 13-17 años. Antes del estudio, periodo de "washout". Grupo tratado y grupo placebo	Olanzapina (2ªG) Dosis: 2,5-20 mg/d	<p>Ganancia de peso: olanzapina (4,3±3,3kg) vs placebo (0,1±2,8kg)</p> <p>Aumento de >7% del peso inicial: olanzapina (45,8%) vs placebo (14,7%)</p>		

	AUTOR Y AÑO	TIPO DE ESTUDIO	N	PACIENTES	ANTIPSIKÓTICO	RESULTADOS (PESO)	FACTORES QUE DISMINUYEN PESO	FACTORES QUE AUMENTAN PESO
12	Kern Sliwa et al, 2014	Observacional (recogida datos ensayo clínico de 3 años)	183	Esquizofrenia diagnosticada hace >1 año. Edad 18-65 años (media: 37) División en 4 grupos: bajo peso, normopeso, sobrepeso y obesidad.	Palmitato de paliperidona (2ªG, de larga duración) Dosis: 25-100 mg eq/1 vez al mes	Aumento de peso significativo excepto el grupo de obesos: Normopeso: 3,48 kg Sobrepeso: 1,62 kg Bajo peso: 3,82 kg (el > aumento)	Los pacientes con IMC inicial de obesidad tienen un aumento de peso no significativo	Partir con un IMC de peso bajo implica mayor aumento de peso que partiendo con IMC>18,5
13	Lee et al, 2011	Observacional retrospectivo	588	Esquizofrenia. No límites de edad. Hospitalizados entre 2000 y 2007 en Seúl.	Aripiprazol, olanzapina, quetiapina o risperidona (2ªG)	Olanzapina: 1,84kg ±2,37 (mes 1) y 3,80kg±3,89 (mes 2). El que mayor aumento de peso tiene. Quetiapina: 1,67kg±2,37 (mes 1) y 2,43kg±2,97 (mes 2) Risperidona: 1,43kg±2,02 (mes 1) y 2,41kg±2,85 (mes 2). Aripiprazol: 0,99kg±2,31 (mes 1) y 2,38kg±4,53 (mes 2).		Sujetos jóvenes (<45 años). Respecto >45 años: OR=2,567 (mes 2) Con IMC inicial de <25. Respecto a los IMC≥25: OR=5,078 (mes 1) y OR= 7,866 (mes 2) Mujer (>tendencia)
14	Muench et al, 2010	Revisión no sistemática	42 publicaciones			El aumento de peso no depende de la dosis. Efecto sobre el peso: Mayor: clozapina y olanzapina Intermedio: quetiapina, risperidona y antipsikóticos 1ªG de potencia baja Menor: aripiprazol y ziprasidona		
15	Nasrallah et al, 2013	Ensayo clínico aleatorio (6 semanas)	328	Esquizofrenia diagnosticada hace >1 año. Con síntomas psicóticos agudos. Edad: 18-75 años (media: 39)	Lurasidona (2ªG) Dosis: 40, 80 o 120 mg/d	Ganancia de peso significativa (>7%): 8,2% de los pacientes que recibieron alguna dosis de lurasidona y 3,2% de los pacientes con placebo		

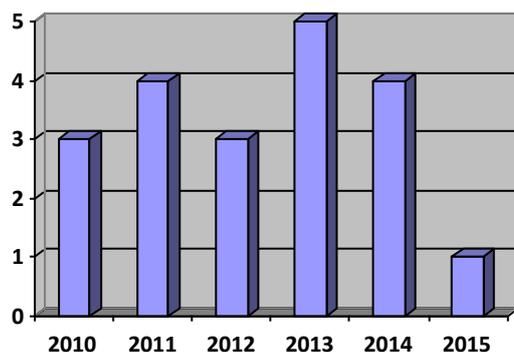
	AUTOR Y AÑO	TIPO DE ESTUDIO	N	PACIENTES	ANTIPSICÓTICO	RESULTADOS (PESO)	FACTORES QUE DISMINUYEN PESO	FACTORES QUE AUMENTAN PESO
16	Pérez Iglesias et al, 2014	Observacional prospectivo (3 años)	135	Diversos trastornos. 1º episodio de psicosis y 1ª exposición a tratamiento. Edad: media 27	Haloperidol (1ªG), olanzapina o risperidona (2ªG)	Media: +12,1 kg (SD: 10,7) Aumento significativo (>7% respecto peso inicial): 78% pacientes. Máximo peso 1º año (periodo crítico)		A los 3 meses: Trat. Olanzapina Género masculino IMC inicial bajo
17	Pérez Iglesias et al, 2014	Ensayo clínico aleatorio (3 meses)	166	Esquizofrenia o trastornos del espectro esquizofrénico. 1º episodio de psicosis y 1ª exposición a antipsicótico. Edad: media 32	Aripiprazol, quetiapina o ziprasidona (2ªG) Dosis: Aripiprazol: 5-20 mg/d Ziprasidona: 40-160 mg/d Quetiapina: 100-600mg/d	Media de ganancia de peso: 3,1 kg Quetiapina: 3,4 kg Ziprasidona: 1,2 kg Aripiprazol: 4,3 kg Diferencia significativa entre peso ganado con aripiprazol y el ganado con ziprasidona El 35% de los pacientes tuvieron >7% de peso respecto al inicio Aripiprazol: 45,6% Quetiapina: 34% Ziprasidona: 23,5%		
18	Reynolds et al, 2010	Revisión no sistemática	120 publicaciones			La ganancia de peso varía según: ingesta alimentaria, ejercicio, peso inicial (mayor ganancia de peso cuanto menor peso inicial), factores genéticos. En estudios con sujetos con muchos años de exposición: Mayor aumento de peso: clozapina y olanzapina Efectos intermedios: quetiapina, risperidona y clorpromacina Bajos o mínimos cambios: haloperidol, ziprasidona y aripiprazol	La mínima ganancia de peso observada con ziprasidona y aripiprazol puede reflejar que tiene efectos protectores contra los cambios en ingesta alimentaria y determinados factores metabólicos relacionados	

	AUTOR Y AÑO	TIPO DE ESTUDIO	N	PACIENTES	ANTIPSIKÓTICO	RESULTADOS (PESO)	FACTORES QUE DISMINUYEN PESO	FACTORES QUE AUMENTAN PESO
19	Usher et al, 2014	Ensayo clínico aleatorio (12 semanas)	101	Trastorno psicótico Edad: >18 años. La mayoría con sobrepeso. Grupo tratado (n 51): educación nutricional, una sesión semanal de ejercicio. Grupo control (n 50): educación nutricional	Olanzapina, risperidona, clozapina o seroquel (2ªG)	Grupo tratado: pérdida de 0,74 kg Grupo control: pérdida de 0,17 kg Ni la pérdida ni la diferencia entre los grupos son significativas	El ejercicio físico parece ser favorable	
20	Wang et al, 2012	Ensayo clínico aleatorio (12 semanas)	66	1º episodio de esquizofrenia. Pacientes con ganancia de peso de >7% en el primer año de tratamiento. Edad 18-60 años (media: 26) Dos grupos: uno recibe metformina 1000 mg/d y el otro placebo	Clozapina, olanzapina, risperidona o sulpirida (2ªG) + metformina o placebo	Placebo: +2,5 kg (media) Metformina: - 3,3 kg (media) Hay más pacientes en el grupo metformina comparado en el placebo que disminuyen su peso inicial >7%	La metformina es efectiva en promover pérdida de peso en pacientes con primer episodio de esquizofrenia tratados con antipsicóticos	

5.2. Variables de datos de publicación

Al clasificar los estudios por año de publicación destaca el 2013, como se puede apreciar en el gráfico 1, en contraste con el año actual, el 2015, que tan solo hay un artículo. Probablemente esté atribuido al menor periodo de tiempo transcurrido.

Gráfico 1. Clasificación de los artículos según el año de publicación



En cuanto al idioma, la mayor parte de ellos están escritos en inglés, solo unos pocos son en español (4 en español vs. 16 en inglés).

La base de datos de la que se ha obtenido la mayoría de artículos es “PubMed” con un total de 6 estudios localizados. El resto se han adquirido en igual número por medio del resto de bases, tal y como se refleja en la tabla 5.

Tabla 5. Clasificación de los artículos según el modo de obtención

Bases de datos	Estudios
Medes	3
WebOfScience	3
PubMed	6
ScienceDirect	3
Otros medios de obtención	5

Basándose en el tipo de publicación, existe unanimidad, todos son artículos de revistas.

5.3. Variables de contenido

5.3.1. Variación del peso corporal

El primer año de tratamiento es crítico, es el periodo en el que mayor ganancia de peso se va a experimentar.^(1,24) En un estudio observacional de 1 mes con 588 pacientes esquizofrénicos existe un aumento medio de 1,5 kg.⁽¹⁸⁾ A los 3 meses, en un ensayo clínico con 166 pacientes, ese aumento pasa a ser de unos 3 kg (1,5kg en 2 meses).⁽²⁵⁾ En otro ensayo clínico de 6 meses de duración y 381 pacientes, ya se observa una pequeña estabilización, se presenta una ganancia de 3,7 kg⁽⁹⁾ (0,7kg en 3 meses). En un año se observa una ganancia de entre 6 y 8 kg^(4,11), pero no es muy valorable porque los estudios de donde salen estos datos analizan pacientes con una primera exposición a antipsicóticos y primer episodio de esquizofrenia (n= 83 y 498), los cuales sufren un incremento de peso más brusco. A los 3 años, el aumento de peso total en pacientes con esquizofrenia se encuentra entre 3,5 y 4 kg, que es muy similar al que nos encontrábamos a los 6 meses.⁽¹⁷⁾

Se considera un incremento de peso grave al mayor del 7% respecto al peso inicial. En los diferentes estudios analizados va desde un mínimo del 8,2% a un máximo del 78% de pacientes tratados que sufren este aumento.

Todos estos datos no son del todo valorables puesto que depende de muchos factores entre los cuales se encuentra el tipo de antipsicótico. En todos los estudios comparativos de diferentes antipsicóticos coinciden en que la clozapina y la olanzapina son los que mayor aumento producen sobre el peso, la quetiapina y la risperidona producen un efecto intermedio, y el haloperidol, la ziprasidona y el aripiprazol los que tienen menor efecto o un efecto mínimo (tabla 6).^(1,6,7,11,18,21,25,26)

Tabla 6. Clasificación de los antipsicóticos según el efecto en el peso corporal (elaboración propia)

Antipsicótico	Tipo (generación)	Aumento de peso
Clozapina	2ª	Alto
Olanzapina	2ª	Alto
Quetiapina	2ª	Medio
Risperidona	2ª	Medio
Haloperidol	1ª	Bajo
Ziprasidona	2ª	Bajo
Aripiprazol	2ª	Bajo

5.3.2. Factores que potencian o disminuyen el aumento de peso

A parte del tipo de antipsicótico utilizado, son muchos los factores que van a influir en el aumento de peso del paciente: características de éste (edad, sexo, IMC...), factores relacionados con la enfermedad (primer episodio, reducción de síntomas...), estilo de vida (ejercicio, ingesta alimentaria, hábitos tóxicos...), factores genéticos, etc. ^(5,26)

- Edad del paciente ^(1,7,14,18): a menor edad mayor incremento de peso se produce. Este efecto se puede observar al comparar dos estudios de 6 meses de duración con olanzapina como tratamiento, cuya principal diferencia es la edad de los pacientes: en uno es de 13 a 17 años y en el otro es de 18 a 64 años. En el primero, los sujetos sufren una ganancia de peso media de 4,3 kg y en el segundo de 2,12 kg. ^(15,16) Pero en niños y adolescentes observar la variación del peso es de utilidad limitada puesto que están en desarrollo. ⁽⁷⁾
- Sexo ^(1,14,18,14): en este aspecto existen controversias puesto que mientras en unos artículos afirman que las mujeres son más vulnerables, en otros dicen que son los hombres los que son más susceptibles al aumento.
- Índice de Masa Corporal (IMC) ^(1,5,7,17,18,24): los pacientes que tienen un IMC bajo inicial sufren mayor elevación del peso durante el tratamiento; por el contrario, los que parten con una obesidad, el aumento que tienen no es significativo. Se puede ver en uno de los estudios que los que mayor incremento experimentan (3,82 kg) son los que tienen bajo peso. ⁽¹⁷⁾

- Primera exposición a antipsicóticos ^(4,5,11,24,25): en sujetos tratados por primera vez tienen un incremento mayor que los que han tenido exposición previa a antipsicóticos. Para comprobar esa diferencia se pueden comparar dos estudios observacionales de 3 años de duración: en uno los pacientes son tratados por primera vez y experimentan un aumento de 12,1 kg de media ⁽²⁴⁾, mientras que en el otro ya habían tenido exposición previa al tratamiento y el incremento fue de entre 2 y 4 kg ⁽¹⁷⁾.
- Ejercicio físico y alimentación: el estilo de vida saludable es un factor importante para reducir el peso o aminorar los efectos metabólicos de los antipsicóticos. ⁽³⁰⁾
- Tratamiento simultáneo con otros fármacos: en un ensayo clínico se observa que la combinación de clozapina con aripiprazol tiene efectos beneficiosos, el 21% de los sujetos tuvieron una pérdida de peso significativa.⁽¹⁰⁾ El uso de metformina también parece ser efectiva en promover una disminución en el peso de los pacientes tratados con antipsicóticos. ⁽³³⁾

5.3.3. Factores sin influencia sobre el peso

Se podría pensar que ante una reducción en la dosis de tratamiento, el aumento de peso sea menor e incluso se reduzca, pero los hallazgos hasta el momento lo desmienten. ^(4,21)

6. DISCUSIÓN

Los datos aquí revisados sugieren que el primer año de tratamiento con antipsicóticos es crítico en cuanto al aumento de peso, una de las razones puede ser el mayor riesgo que tienen los pacientes ante la primera exposición al fármaco, que tras un determinado tiempo se estabiliza. La olanzapina y la clozapina son los que mayor incremento provocan; al contrario del haloperidol, la ziprasidona y el aripiprazol que pueden ser considerados incluso como protectores.

Una revisión sistemática de antipsicóticos atípicos coincide con este estudio en el orden de los antipsicóticos según el poder de inducción de ganancia de peso e indica que el tratamiento con clozapina, uno de los más potentes, produce un incremento de entre 5,3 y 6 kg en 10 semanas.⁽³²⁾ En otra revisión de 776 estudios se recoge que existe mayor cantidad de pacientes que sufren un aumento de peso significativo (>7% respecto al peso inicial) con olanzapina que con risperidona y haloperidol; así como con los antipsicóticos de segunda generación que con los de primera generación.⁽³⁴⁾

En el estudio CATIE, mencionado anteriormente, los sujetos que recibían antipsicóticos atípicos mostraron un incremento del peso corporal medio del 7% tras 18 meses, presentando los mayores incrementos las personas tratadas con olanzapina.⁽¹⁹⁾

También es importante conocer otros factores que potencian el aumento de peso, y en las diversas muestras del presente estudio se han asociado a ello los siguientes: menor edad del paciente, bajo IMC inicial, primera exposición al fármaco y llevar una mala alimentación y falta de ejercicio físico.

Pero la interpretación de la influencia de estos factores es limitada puesto que es sumamente difícil o imposible separar unos de otros y estudiarlos cada uno de forma aislada para así eliminar factores de confusión y conocer exactamente cómo actúan.

El incremento en el peso corporal supone un problema por todos los efectos perjudiciales para la salud que provoca tanto a corto como a largo plazo y, definitivamente, un incremento de la mortalidad. Se estima que, por cada 100.000 personas, una media de ganancia de peso de 12 kg supone un exceso de muertes de entre 662 y 751 en 10 años. Además si el IMC inicial es extremo tanto por debajo como por encima, el riesgo de mortalidad es mayor.⁽¹²⁾

Por ello, entiendo que este estudio es de relevancia clínica, ya que una vez conocido cómo afectan los antipsicóticos en el metabolismo energético y los factores que influyen en ello, se pueden llevar a cabo intervenciones multidisciplinarias que eviten o puedan abordar el exceso de peso y sus efectos perjudiciales.

En pacientes con esquizofrenia se han propuesto una serie de recomendaciones para la evaluación del riesgo metabólico y cardiovascular, lo que supone una importante intervención de prevención de enfermedades ⁽²⁸⁾ :

1. Considerar los efectos metabólicos del tratamiento con antipsicóticos
2. Realizar cribado y evaluación basal de los factores de riesgo metabólico y cardiovascular
3. Efectuar un seguimiento de la evolución de los factores del riesgo metabólico y cardiovascular
4. Informar al paciente y sus familiares sobre estos factores de riesgo y la necesidad de su evaluación y prevención
5. Establecer los criterios para remitir al paciente al médico de familia o a otros especialistas

En esta evaluación se debe tener en cuenta que los síntomas psicóticos plantean dificultades añadidas para la adherencia terapéutica, modificación de estilos de vida o la simple realización de pruebas complementarias. Debe realizarse la evaluación periódicamente en un medio hospitalario o ambulatorio.

En concreto, para hacer el seguimiento de la obesidad, uno de los factores del riesgo metabólico y cardiovascular y el factor de interés para este estudio, hay que realizar las medidas de peso total, IMC y circunferencia de la cintura.

Paralelamente al seguimiento, se debe hacer intervención nutricional para evitar o paliar la obesidad en estos pacientes y debe ser la siguiente:

- Proporcionar al paciente y familiares la información para prevenir el exceso de peso con consejo nutricional y de actividad física. Además, se debe aconsejar que se controle el peso periódicamente, sobre todo en tratamiento con clozapina y olanzapina.
- Si ya existe el sobrepeso u obesidad, debe indicarse una dieta hipocalórica y un programa de actividad física adaptado al paciente.
- También debe vigilarse el desarrollo de complicaciones asociadas para proceder a su tratamiento y control.

En niños y adolescentes, se han creado unas guías con recomendaciones para minimizar la ganancia de peso asociada a antipsicóticos. Principalmente son realizar una intervención de estilo de vida (consejo nutricional, de estilo de vida y de actividad física) y reevaluar el antipsicótico que minimice el incremento en el peso.⁽¹³⁾

Sin embargo, existen ocasiones en que las intervenciones de estilo de vida por sí solas no son suficientes; a estos pacientes se les puede administrar metformina o topiramato como coadyuvante para perder peso.⁽⁸⁾

En definitiva, el papel de dietista-nutricionista en el equipo multidisciplinar para tratar a los pacientes que toman antipsicóticos es muy importante y consiste en dar consejo nutricional, estimular a llevar una vida activa y motivar a realizar cambios saludables.

6.1. Limitaciones, fortalezas y líneas futuras de investigación.

Las limitaciones que podemos encontrar en este estudio son las siguientes:

- El número de publicaciones analizadas en esta revisión es pequeño, se necesitaría mayor cantidad para poder extraer conclusiones más precisas.
- La mayoría de estudios utilizan un periodo de tiempo corto; por lo tanto, los efectos a largo plazo no se pueden observar.
- La dificultad de analizar una variable que depende de una amplia variedad de factores tanto del paciente como externos a él. Además en ninguno de los estudios analizados realizan un análisis de la ingesta alimentaria del paciente, el cual es un factor muy importante en la variación del peso corporal.

La principal fortaleza de la presente revisión es su utilidad como una base de conocimiento para futuros estudios sobre el tema abordado.

Como líneas futuras de investigación se proponen:

- Realizar revisiones bibliográficas que examinen la información de un mayor número de estudios, tanto de corta como de amplia duración, en los que tengan en cuenta todas las variables influyentes en el peso incluyendo la ingesta alimentaria.
- Establecer y comprobar la eficacia de intervenciones multidisciplinarias.

- Creación de una guía práctica de nutrición dirigida a estos pacientes que les pueda facilitar la implementación de hábitos saludables.

7. CONCLUSIONES

A partir del trabajo realizado se extraen las siguientes conclusiones:

1. Los antipsicóticos, principalmente los de segunda generación, inducen una ganancia de peso que es más acentuada durante el primer año de tratamiento.
2. Los factores asociados a una potenciación en el aumento de peso provocado por el tratamiento antipsicótico son: tratamiento con olanzapina o clozapina, baja edad del paciente, IMC inicial <18,5, primera exposición al fármaco.
3. Los factores asociados a una disminución o inhibición en el efecto de aumento de peso son: tratamiento con haloperidol, ziprasidona o aripiprazol, edad avanzada del paciente, tener sobrepeso u obesidad al inicio, haber estado expuesto con anterioridad al tratamiento, llevar un estilo de vida saludable, tratamiento simultáneo con otros fármacos como la metformina.

8. BIBLIOGRAFÍA

- (1) Aguilar E, Coronas R, Caixàs A. Síndrome metabólico en pacientes esquizofrénicos con tratamiento antipsicótico. *Med Clin* 2012;139(12):542-546.
- (2) Álvarez Jiménez M, González-Blanch C. Prevention of antipsychotic-induced weight gain in young people with psychosis :a multi-modal psychological intervention. Santander: PUBliCan, Ediciones de la Universidad de Cantabria; 2010.
- (3) Ceruelo Bermejo J, García Rodicio S. Antipsicóticos típicos. Antipsicóticos atípicos. *FMC* 2007;14(10):637-647.
- (4) Chiliza B, Asmal L, Oosthuizen P, van Niekerk E, Erasmus R, Kidd M, et al. Changes in body mass and metabolic profiles in patients with first-episode schizophrenia treated for 12 months with a first-generation antipsychotic. *Eur Psychiatry* 2015;30:277-283.
- (5) Correll C, Lencz T, Malhotra A. Antipsychotic drugs and obesity. *Trends Mol Med* 2011;17(2):97-107.
- (6) Cortés Morales B. Síndrome metabólico y antipsicóticos de segunda generación. *Rev Asoc Esp Neuropsiq* 2011;31(110):303-320.
- (7) de Hert M, Dobbelaere M, Sheridan E, Cohen D, Correll C. Efectos adversos metabólicos y endocrinos de los antipsicóticos de segunda generación en niños y adolescentes: una revisión sistemática de ensayos aleatorizados, controlados con placebo y guías de práctica clínica. *Psiquiatr Biol* 2011;18(3):89-104.
- (8) Fiedorowicz JG, Miller DD, Bishop JR, Calarge CA, Ellingrod VL, Haynes WG. Systematic review and meta-analysis of pharmacological interventions for weight gain from antipsychotics and mood stabilizers. *Curr Psychiatry REv* 2012;8(1):25-36.
- (9) Findling R, Pathak S, Earley W, Liu S, DeBello M. Safety, tolerability, and efficacy of quetiapine in youth with schizophrenia or bipolar I disorder: a 26-week, open-label, continuation study. *J Child Adolesc Psychopharmacol* 2013;23(7).

- (10) Fleischhacker W, Heikkinen M, Olié J, Landsberg W, Dewaele P, McQuade R, et al. Effects of adjunctive treatment with aripiprazole on body weight and clinical efficacy in schizophrenia patients treated with clozapine: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Int J Neuropsychopharmacol* 2010;13:1115-1125.
- (11) Fleischhacker W, Siu C, Bodén R, Pappadopulos E, Karayal O, Kahn R. Metabolic risk factors in first-episode schizophrenia: baseline prevalence and course analysed from the European First-Episode Schizophrenia Trial. *Int J Neuropsychopharmacol* 2013;16:987-995.
- (12) Fontaine KR, Heo M, Harrigan EP, Shear CL, Lakshminarayanan M, Casey DE, et al. Estimating consequences of anti-psychotic induced weight gain on health and mortality rate. *Psychiatry Res* 2001:277-288.
- (13) Ho J, Panagiotopoulos C, McCrinle B, Grisaru S, Pringsheim T. Management recommendations for metabolic complications associated with second generation antipsychotics use in children and youth. *J Can Acad Child Adolesc Psychiatry* 2011;20(3):234-241.
- (14) Jimeno Bulnes N, Velasco González V, Escudero García A, Guerra Prado D, Gómez Martínez R, Prieto Sanz R, et al. Estudio multidisciplinar de seguimiento del peso corporal en una cohorte de pacientes en tratamiento inicial con antipsicóticos. *An Real Acad Med Cir Vall* 2013;50:113-132.
- (15) Katagiri H, Tohen M, McDonnell D, Fujikoshi S, Case M, Kanba S, et al. Efficacy and safety of olanzapine for treatment of patients with bipolar depression: Japanese subpopulation analysis of a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *BMC Psychiatry* 2013;13(138).
- (16) Kemp D, Correll C, Tohen M, DelBello M, Ganocy S, Findling R, et al. Associations among obesity, acute weight gain and response to treatment with olanzapine in adolescent schizophrenia. *J Child Adolesc Psychopharmacol* 2013;22(8):522-530.
- (17) Kern Sliwa J, Fu D, A Bossie C, Turkoz I, Alphs L. Body mass index and metabolic parameters in patients with schizophrenia during long-term treatment with paliperidone palmitate. *BMJ Psychiatry* 2014;14:52.

- (18) Lee S, Park M, Patkar A, Pae C. A retrospective comparison of BMI changes and the potencial risk factors among schizophrenic inpatients treated with aripiprazole, olanzapine, quetiapine or risperidone. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2011;35:490-496.
- (19) Lieberman J, Stroup T, McEvoy J, Swartz M, Rosenheck R, Perkins D, et al. Effectiveness of antipsychotic drugs in patients with chronic schizophrenia. *N Eng J Med* 2005;353(12):1209-1223.
- (20) Miguel Soca E, Niño Peña A. Consecuencias de la obesidad. *Acimed* 2009;20(4).
- (21) Muench J, Hamer A. Adverse effects of antipsychotic medications. *Am Fam Physician* 2010;81(5).
- (22) Nasrallah H, Silva R, Phillips D, Cucchiaro J, Hsu J, Xu J, et al. Lurasidone for the treatment of acutely psychotic patients with schizophrenia: a 6-week, randomized, placebo-controlled study. *J Psychiatr Res* 2013;47:670-677.
- (23) OMS. Obesidad y sobrepeso. 2015; Available at: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs311/es/>. Accessed 06/17, 2015.
- (24) Pérez Iglesias R, Martínez García O, Pardo García G, Amado J, García Unzueta M, Tabares Seisdedos R, et al. Course of weight gain and metabolic abnormalities in first treated episode of psychosis: the first year is a critical period for development of cardiovascular risk factors. *Int J Neuropharmacol* 2014;17:41-51.
- (25) Pérez Iglesias R, Ortiz García V, Martínez García O, Amado J, García Unzueta M, Ayesa Arriola R, et al. Comparison of metabolic effects of aripiprazole, quetiapine and ziprasidone after 12 weeks of treatment in first treated episode of psychosis. *Schizophr Res* 2014;159:90-94.
- (26) Reynolds G, Kirk S. Metabolic side effects of antipsychotic drug treatment - pharmacological mechanisms. *Pharmacol Ther* 2010;125:169-179.
- (27) Roa R. Calidad de un estudio: escala de Jadad. 2008; Available at: <https://atencionprimaria.wordpress.com/2008/03/24/calidad-de-un-estudio-escala-de-jadad/>. Accessed 07/15, 2015.

- (28) Rodríguez Artalejo F, Baca E, Esmatjes E, Merino Torres JF, Monereo S, Moreno B, et al. Valoración y control del riesgo metabólico y cardiovascular en los pacientes con esquizofrenia. *Med Clin* 2006;127(14).
- (29) Sáiz Ruiz J, Bobes García J, Vallejo Ruiloba J, Giner Ubago J, García Portilla M. 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):251-264.
- (30) Usher K, Park T, Foster K, Buettner P. A randomized controlled trial undertaken to test a nurse-led weight management and exercise intervention designed for people with serious mental illness who take second generation antipsychotics. *JAN* 2013;69(7):1539-1548.
- (31) Vandembroucke JP, Von Elm E, Altman DG, Gøtzsche PC, Mulrow CD, Pocock SJ et al. Mejorar la comunicación de estudios observacionales en epidemiología (STROBE): explicación y elaboración. *Gac Sanit.* 2009.
- (32) Volpato A, Zugno A, Quevedo J. Recent evidence and potential mechanism underlying weight gain and insulin resistance due to atypical antipsychotics. *Rev Bras Psiquiatr* 2013;35:295-304.
- (33) Wang M, Tong J, Zhu G, Liang G, Yan H, Wan X. Metformin for treatment of antipsychotic-induced weight gain: a randomized placebo-controlled study. *Schizophr Res* 2012;138:54-57.
- (34) Zhang J, Gallego J, Robinson D, Malhotra A, Kane J, Correll C. Efficacy and safety of individual second generation vs first generation antipsychotics in first episode psychosis: a systematic review and meta-analysis. *Int J Neuropsychopharmacol* 2013;16(6):1205-1218.

A N N E X O S

Anexo I. Declaración STROBE (27)

Título y resumen	Punto	Recomendación
Introducción	1	(a) Indique, en el título o en el resumen, el diseño del estudio con un término habitual (b) Proporcione en el resumen una sinopsis informativa y equilibrada de lo que se ha hecho y lo que se ha encontrado
Contexto/ fundamentos	2	Explique las razones y el fundamento científicos de la investigación que se comunica
Objetivos	3	Indique los objetivos específicos, incluyendo cualquier hipótesis preespecificada
Métodos		
Diseño del estudio	4	Presente al principio del documento los elementos clave del diseño del estudio
Contexto	5	Describa el marco, los lugares y las fechas relevantes, incluyendo los periodos de reclutamiento, exposición, seguimiento y recogida de datos
Participantes	6	(a) Estudios de cohortes: proporcione los criterios de elegibilidad, así como las fuentes y el método de selección de los participantes. Especifique los métodos de seguimiento Estudios de casos y controles: proporcione los criterios de elegibilidad, así como las fuentes y el proceso diagnóstico de los casos y el de selección de los controles. Indique las razones para la elección de casos y controles Estudios transversales: proporcione los criterios de elegibilidad, y las fuentes y los métodos de selección de los participantes (b) Estudios de cohortes: en los estudios pareados, proporcione los criterios para la formación de parejas y el número de participantes con y sin exposición Estudios de casos y controles: en los estudios pareados, proporcione los criterios para la formación de las parejas y el número de controles por cada caso
Variables	7	Defina claramente todas las variables: de respuesta, exposiciones, predictoras, confusoras y modificadoras del efecto. Si procede, proporcione los criterios diagnósticos
Fuentes de datos/medidas	8*	Para cada variable de interés, indique las fuentes de datos y los detalles de los métodos de valoración (medida). Si hubiera más de un grupo, especifique la comparabilidad de los procesos de medida
Sesgos	9	Especifique todas las medidas adoptadas para afrontar posibles fuentes de sesgo
Tamaño muestral	10	Explique cómo se determinó el tamaño muestral
Variables cuantitativas	11	Explique cómo se trataron las variables cuantitativas en el análisis. Si procede, explique qué grupos se definieron y por qué
Métodos estadísticos	12	(a) Especifique todos los métodos estadísticos, incluidos los empleados para controlar los factores de confusión (b) Especifique todos los métodos utilizados para analizar subgrupos e interacciones (c) Explique el tratamiento de los datos ausentes (<i>missing data</i>) (d) Estudios de cohortes: si procede, explique cómo se afrontan las pérdidas en el seguimiento Estudios de casos y controles: si procede, explique cómo se parearon casos y controles Estudios transversales: si procede, especifique cómo se tiene en cuenta en el análisis la estrategia de muestreo (e) Describa los análisis de sensibilidad
Resultados		
Participantes	13*	(a) Indique el número de participantes en cada fase del estudio; p. ej., número de participantes elegibles, analizados para ser incluidos, confirmados elegibles, incluidos en el estudio, los que tuvieron un seguimiento completo y los analizados (b) Describa las razones de la pérdida de participantes en cada fase (c) Considere el uso de un diagrama de flujo
Datos descriptivos	14*	(a) Describa las características de los participantes en el estudio (p. ej., demográficas, clínicas, sociales) y la información sobre las exposiciones y los posibles factores de confusión (b) Indique el número de participantes con datos ausentes en cada variable de interés (c) Estudios de cohortes: resuma el periodo de seguimiento (p. ej., promedio y total)
Datos de las variables de resultado	15*	Estudios de cohortes: indique el número de eventos resultado o bien proporcione medidas resumen a lo largo del tiempo Estudios de casos y controles: indique el número de participantes en cada categoría de exposición o bien proporcione medidas resumen de exposición Estudios transversales: indique el número de eventos resultado o bien proporcione medidas resumen
Resultados principales	16	(a) Proporcione estimaciones no ajustadas y, si procede, ajustadas por factores de confusión, así como su precisión (p. ej., intervalos de confianza del 95%). Especifique los factores de confusión por los que se ajusta y las razones para incluirlos (b) Si categoriza variables continuas, describa los límites de los intervalos (c) Si fuera pertinente, valore acompañar las estimaciones del riesgo relativo con estimaciones del riesgo absoluto para un periodo de tiempo relevante
Otros análisis	17	Describa otros análisis efectuados (de subgrupos, interacciones o sensibilidad)
Discusión		
Resultados clave	18	Resuma los resultados principales de los objetivos del estudio
Limitaciones	19	Discuta las limitaciones del estudio, teniendo en cuenta posibles fuentes de sesgo o de imprecisión. Razone tanto sobre la dirección como sobre la magnitud de cualquier posible sesgo
Interpretación	20	Proporcione una interpretación global prudente de los resultados considerando objetivos, limitaciones, multiplicidad de análisis, resultados de estudios similares y otras pruebas empíricas relevantes
Generabilidad	21	Discuta la posibilidad de generalizar los resultados (validez externa)
Otra información		
Financiación	22	Especifique la financiación y el papel de los patrocinadores del estudio, y si procede, del estudio previo en que se basa su artículo

Anexo II. Escala de Jadad ⁽³¹⁾

La escala de Jadad puntúa los ensayos clínicos de 0 a 5 en función de que cumplan los siguientes criterios:

Jadad Score Calculation	
Item	Score
Was the study described as randomized (this includes words such as randomly, random, and randomization)?	0/1
Was the method used to generate the sequence of randomization described and appropriate (table of random numbers, computer-generated, etc)?	0/1
Was the study described as double blind?	0/1
Was the method of double blinding described and appropriate (identical placebo, active placebo, dummy, etc)?	0/1
Was there a description of withdrawals and dropouts?	0/1
Deduct one point if the method used to generate the sequence of randomization was described and it was inappropriate (patients were allocated alternately, or according to date of birth, hospital number, etc).	0/-1
Deduct one point if the study was described as double blind but the method of blinding was inappropriate (e.g., comparison of tablet vs. injection with no double dummy).	0/-1

Se considera que un ensayo es de pobre calidad si su puntuación es inferior a 3.