

9.- Anexo

9.1.- Resumen de trabajos incluidos para el estudio de riesgo cardio-metabólico en pacientes con esquizofrenia.					
Autor	Año	Objetivos	Tipo de estudio	Criterio/s de SMet empleados	Resultados
Misiak B et al. ³⁵	2016	Investigar si los polimorfismos funcionales en genes que codifican enzimas implicadas en el metabolismo del carbono, incluyendo MTHFR, MTHFD1, MTRR y BHMT, influyen la susceptibilidad de esquizofrenia y explica la desregulación metabólica recogida en pacientes con FES. También han probado la relación entre los polimorfismos en el metabolismo del carbono, parámetros cardio-metabólicos y manifestaciones psicopatológicas en pacientes con FES.	Transversal. FES, n = 135; controles, n = 146; media de edad: FES, 27,2 ± 6,5 años; controles = 27,6 ± 5'5 años. 55,6% varones (n = 75)	ATP-III	Niveles de folato y HDL fueron significativamente bajos en pacientes con FES en comparación con los controles sanos. A su vez, los niveles séricos de homocisteína (Hcy) y TAGs fueron significativamente altos en pacientes con FES en comparación con los controles. La prevalencia de hiperhomocisteinemia, folato bajo y HDL bajo a la vez, con dislipemia fue significativamente alto en pacientes con FES en comparación con los controles. Niveles de Hcy bajos, de B12 bajos y la presencia de SMet se asoció con una alta severidad de síntomas negativos. Sus resultados indican que la desregulación metabólica en pacientes con FES, no está asociada a una variación genética en el metabolismo del carbono.
Misiak B et al. ³⁶	2015	Investigar la asociación entre la historia de trauma infantil y factores de riesgo cardiovascular en pacientes con FES.	Transversal; n = 83; media de edad: hombres 25,12 ± 4,48 años; mujeres 28,75 ± 6,27 años. 56,6% varones (n = 47).	ATP-III	La historia de trauma infantil puede estar asociada con niveles altos de LDL y tensión arterial elevada en reposo, en adultos con FES, independientemente de los efectos de la edad, IMC y tratamiento antipsicótico.

9.1.- Resumen de trabajos incluidos para el estudio de riesgo cardio-metabólico en pacientes con esquizofrenia.

Autor	Año	Objetivos	Tipo de estudio	Criterio/s de SMet empleados	Resultados
Nyboe L et al. ³⁷	2015	Comparar la prevalencia del SMet y las anormalidades metabólicas en pacientes con FES, con controles emparejados por edad y sexo; investigar cambios en el SMet durante 1 año de tratamiento, e investigar predictores de SMet y anormalidades metabólicas en pacientes con FES. (Mediciones al inicio y tras 1 año de tratamiento) – 52 semanas	Longitudinal. FES, n = 99; controles, n = 50; media de edad: FES, 24,9 ± 7,1 años; controles 23,6 ± 4,6 años. 66,7% varones (n = 66).	IDF	En comparación con los controles sanos, los pacientes con FES tienen una prevalencia alta a nivel basal de SMet (10%), y anormalidades metabólicas: ↑ perímetro abdominal, ↑ TAGs y ↑ glucosa en ayunas, y ↓ HDL. Ambas se incrementan a lo largo de un año de tratamiento. Un nivel bajo de acondicionamiento aeróbico, fue el predictor más consistente y significativo de SMet.
Chiliza B et al. ³⁸	2015	Evaluar cambios en la masa corporal y perfiles metabólicos en pacientes con FES, tratados con un antipsicótico de primera generación (flupenthixol), para identificar predictores y moderadores de los efectos. (Mediciones al inicio y tras 12 meses de tratamiento) – 52 semanas	Longitudinal. FES, n = 107; media de edad: 24 ± 6,5 años. 72% varones (n = 77).	ATP-III A	Incremento significativo del IMC, perímetro abdominal, TAGs y ↓ HDL tras el tratamiento. El riesgo de aumento de peso y SMet asociados con el tratamiento antipsicótico en FES, no es exclusivo de la segunda generación de antipsicóticos.
Modabbernia A et al. ⁴¹	2014	Determinar la eficacia de 3 mg/día de melatonina, en la prevención de los efectos adversos metabólicos del tratamiento antipsicótico con olanzapina en pacientes con FES. (Mediciones al inicio, 4 semanas y 8 semanas de tratamiento)	Longitudinal. FES, n = 36; media de edad: grupo melatonina 32,7 ± 7,3 años; grupo placebo 32,8 ± 8,2 años. 69,4% varones (n = 25)	-	En pacientes tratados con olanzapina, un tratamiento a corto plazo con melatonina, atenúa el aumento de peso, obesidad abdominal e hipertrigliceridemia. También puede aportar un beneficio adicional en el tratamiento de la psicosis.

9.1.- Resumen de trabajos incluidos para el estudio de riesgo cardio-metabólico en pacientes con esquizofrenia.

Autor	Año	Objetivos	Tipo de estudio	Criterio/s de SMet empleados	Resultados
Correl CU et al. ³⁹	2014	Evaluar el riesgo cardio-metabólico en FES y su relación con la duración de la enfermedad, tratamiento antipsicótico y tipo, sexo y raza.	Transversal. n = 394; media de edad: 23,6 ± 5 años. 73,1% varones (n = 288). Menos de 6 meses de tratamiento antipsicótico.	ATP-III	Tras analizar la muestra: 48,3% eran obesos o tenían sobrepeso; 50,8% fumadores; 56,6% presentaban dislipemia; 39,9% pre – HTA y 10% HTA; y el 13% cumplía criterios de SMet. Menos frecuente fue la aparición de pre – diabetes y diabetes, 4,0% y 3,0% respectivamente. Los hombres tenían menores niveles de HDL y triglicéridos elevados. En las mujeres, fue 3 veces más común la presencia de obesidad abdominal. Los pacientes tratados con olanzapina, se relacionaron significativamente con un aumento en los TAGs, insulina y resistencia a insulina, mientras que la quetiapina se asoció con niveles significativos de TAGs.
Misiak B et al. ⁴⁰	2014	Comprender de una mejor forma la alteración del metabolismo del carbono en pacientes con esquizofrenia. (Mediciones al inicio y tras 12 semanas de tratamiento)	Longitudinal. FES, n = 39; media de edad: 26 ± 5,3 años. 59% varones (n = 23).	-	Después de 12 semanas de tratamiento, todos los pacientes experimentaron un incremento significativo del IMC, colesterol total, LDL, TAGs y Hcy (con ↓ de folato y B12 significativa). Mismas alteraciones bioquímicas en los pacientes que recibieron olanzapina y risperidona. ↑ significativo del IMC y TAGs en pacientes tratados con olanzapina en comparación con risperidona. Los antipsicóticos de segunda generación pueden influir en el metabolismo del carbono, especialmente en hombres con FES.

9.1.- Resumen de trabajos incluidos para el estudio de riesgo cardio-metabólico en pacientes con esquizofrenia.

Autor	Año	Objetivos	Tipo de estudio	Criterio/s de SMet empleados	Resultados
Fleischhacker WW et al. ⁴²	2013	Analizar la prevalencia basal de alteraciones metabólicas y cambios a lo largo del tratamiento con 5 antipsicóticos de uso común (haloperidol, amisulpiride, olanzapine, quetiapine o ziprasidone) en pacientes FES, del EUFEST. (Mediciones al inicio, 13 semanas, 26 semanas, y 52 semanas tras tratamiento)	Longitudinal. n = 498; media de edad: hombres 25,6 ± 5'5 años; mujeres 26,5 ± 5,7 años. 59,8% varones (n = 298).	ATP-III A; IDF	Objetivan una prevalencia de SMet al inicio del 6%, no superior a la hallada en la población general de edad similar. El 58% de los sujetos cumplía 1 o más factores de riesgo para SMet a nivel basal: 28,5% ↓ HDL; 24,2% HTA; 17,7% hipertrigliceridemia; 8,2% obesidad abdominal; 7,3% hiperglucemia. Se demostró un aumento de peso en pacientes tratados con haloperidol, amisulpiride, olanzapina y quetiapina. Fue significativamente mayor en comparación con el grupo tratado con ziprasidone. A las 52 semanas la incidencia de nuevos casos de diabetes fue 0,82% (n = 4/488). Los hallazgos sugieren que en FES la prevalencia basal de SMet no parece ser más grande que en la población general, pero existen factores de riesgo subyacentes.
Ou JJ et al. ⁴³	2013	Comparar los efectos metabólicos de ziprasidone comparado con olanzapine en pacientes con FES. (Mediciones al inicio y tras 6 semanas de tratamiento)	Longitudinal. n = 260; media de edad: grupo ziprasidone 26,86 ± 7,75 años; grupo olanzapine 27,68 ± 8'04 años. 55% varones (n = 143).	WHO	A las 6 semanas de tratamiento, el grupo de ziprasidone perdió una media de 2,04 Kg, mientras que el grupo olanzapine ganaron una media de 3,49 Kg. En comparación con la olanzapine, el tratamiento con ziprasidone está asociado con más efectos adversos en el metabolismo de la glucosa y lipídico, en pacientes FES.

9.1.- Resumen de trabajos incluidos para el estudio de riesgo cardio-metabólico en pacientes con esquizofrenia.

Autor	Año	Objetivos	Tipo de estudio	Criterio/s de SMet empleados	Resultados
Martín Otaño L et al. ⁴⁴	2013	Examinar la incidencia del SMet tras 6 meses de tratamiento antipsicótico, en pacientes con primer episodio psicótico no tratado con anterioridad, y determinar cambios prospectivos en los parámetros que definen los criterios del SMet. (Mediciones al inicio y tras 6 meses de tratamiento)	Longitudinal. n = 19; media de edad: 30,74 ± 9,33 años. 47,4% varones (n = 9)	ATP-III A	23,6% de los pacientes desarrollaron SMet tras 6 meses de tratamiento antipsicótico (47,4% de los pacientes recibieron olanzapina). Se observaron diferencias significativas en: perímetro abdominal con un incremento de 14,6 cm a los 6 meses; un incremento medio de TAGs de 48,99 mg/dL; y un aumento medio de la glucemia en ayunas de 10,77 mg/dL.
Zhang Y et al. ⁴⁵	2012	Examinar la eficacia y la influencia de la paliperidona ER, aripiprazol y ziprasidona en pacientes con FES en China. (Mediciones al inicio, 12 semanas, 26 semanas y 52 semanas tras el tratamiento)	Longitudinal. n = 203; media de edad: 26,4 ± 7,5 años. 61,1% varones (n = 124)	IDF	El grupo aripiprazol experimentó un aumento de peso y de IMC significativo. Los otros grupos no mostraron cambio antropométricos. Al final del estudio la glucemia en ayunas y la HbA1c aumento significativamente en el grupo aripiprazol. En cuanto al metabolismo lipídico, el aripiprazol disminuyó TAGs significativamente. La paliperidona ↓ HDL y ↑ TAGs. Ziprasidone no cambios en el metabolismo de glucosa, pero ↓ LDL y ↑ HDL. 22 pacientes cumplían criterios de SMet al final del estudio.

9.1.- Resumen de trabajos incluidos para el estudio de riesgo cardio-metabólico en pacientes con esquizofrenia.

Autor	Año	Objetivos	Tipo de estudio	Criterio/s de SMet empleados	Resultados
Grover S et al. ⁴⁶	2012	Estudiar la prevalencia de SMet y SMet subyacente en pacientes con esquizofrenia nunca tratados.	Transversal. n = 46; media de edad: 31,07 ± 12,12 años. 61% varones (n = 28)	ATP-III A; IDF	10,86% (n = 5) de los pacientes cumplen criterios IDF para SMet, y 13,04% de los pacientes cumplen criterios ATP-III A para SMet. Además el 30,43% (n = 14) cumplían 2 de 5 criterios para SMet y el 41,3% (n = 19) al menos 1 criterio.
Phutane V et al. ⁴⁷	2011	El objetivo es determinar el riesgo a 10 años de desarrollar enfermedad coronaria en una muestra de pacientes con primer episodio psicótico, intervenidos clínicamente de forma temprana, comparados con controles de misma edad, género y raza de la US National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES).	Transversal. FES, n = 56; controles, n = 145; media de edad: 22,5 ± 4,4. 89,3% varones (n = 50).	ATP-III	Hubo tasas elevadas de tabaquismo (46%) e HTA (11%). No se pudieron demostrar diferencias estadísticamente significativas con el grupo control para: el peso, IMC, colesterol total, HDL, glucemia en ayunas, diabetes y HbA1c. Los pacientes con FES no presentan un riesgo cardiovascular significativamente alto en comparación con los controles, a pesar de la prevalencia clínicamente significativa de factores de riesgo individuales.
Fernández-Egea E et al. ⁴⁸	2011	Estudiar los efectos adversos metabólicos de la olanzapina en una cohorte de pacientes con primer episodio psicótico, y una mínima o nula exposición a antipsicóticos. (Mediciones al inicio, 4 semanas, 8 semanas, 12 semanas y 16 semanas tras tratamiento)	Longitudinal. FES, n = 30; media de edad: 27,5 ± 7 años. 66,7% (n = 20).	¿?	Aumento significativo, de forma lineal, de la glucemia en ayunas, peso, IMC, colesterol total, TAGs y LDL; pero no se observa en la HbA1c, insulina en ayunas, IL-6 o HDL. Una IL-6 basal anormal, fue un predictor significativo de un incremento en el colesterol total y LDL. La historia familiar de DM tipo 2 o IL-6 basal anormal, pueden predecir efectos adversos, por su asociación con mayor IMC, glucemia en ayunas y lípidos en ayunas.

9.1.- Resumen de trabajos incluidos para el estudio de riesgo cardio-metabólico en pacientes con esquizofrenia.

Autor	Año	Objetivos	Tipo de estudio	Criterio/s de SMet empleados	Resultados
Padmavati R et al. ⁴⁹	2010	Estudio de la obesidad y el SMet en pacientes con esquizofrenia crónica nunca tratada.	Transversal. Pacientes, n = 51; controles n = 51; media de edad: 45,8 ± 10,7 años. 59% varones (n = 30).	IDF	Se observó una media significativamente baja de IMC en los pacientes (19,4 Kg/m ²), en comparación con los controles (22,7 Kg/m ²). Además, se hallaron tasas muy bajas y comparables de SMet: 3,9% en pacientes y 7,8% en controles.
Verma SK et al. ⁵⁰	2009	Buscar la prevalencia de algunos de los factores de riesgo cardiovascular, como la obesidad y las anormalidades de lípidos y glucosa, en pacientes no tratados con FES, en comparación con controles sanos.	Transversal. FES, n = 160; controles, n = 200; media de edad: FES, 30 ± 6,5; controles, 30,2 ± 5'5. 54,4% varones (n = 87).	-	Se encontraron diferencias significativas en la media basal de: peso, IMC, colesterol total y LDL. Todos estos valores fueron significativamente altos en los controles, en comparación con FES. Los controles fueron más propensos a tener un IMC ↑ (≥ 23 Kg/m ²) y LDL ↑ (≥ 3,4 mmol/L), en comparación con FES. Sin embargo, los pacientes con FES, fueron más proclives a tener diabetes.
Medved V et al. ⁵¹	2009	Determinar la incidencia de anormalidades metabólicas y de SMet, entre mujeres con FES nunca tratadas previamente, y estudiar su relación con un tratamiento de 3 meses con olanzapina y risperidona. (Mediciones al inicio y tras 3 meses de tratamiento) – 12 semanas	Longitudinal. n = 94; media de edad: 31,07 ± 7,86 años. 0% varones.	¿?	Al inicio un 15% (n = 14) cumple criterios de SMet. Después de 3 meses de tratamiento (segunda generación de antipsicóticos) un 27% (n =25) cumplen criterios de SMet. El IMC basal fue el único predictor del desarrollo de SMet. El tratamiento con antipsicóticos se asoció con un incremento significativo de la circunferencia abdominal. Historia familiar de DM contribuyó a un aumento significativo de obesidad abdominal.

9.1.- Resumen de trabajos incluidos para el estudio de riesgo cardio-metabólico en pacientes con esquizofrenia.

Autor	Año	Objetivos	Tipo de estudio	Criterio/s de SMet empleados	Resultados
Saddicha S et al. ⁵²	2008	El objetivo fue estudiar los efectos de los antipsicóticos: olanzapine, risperidone y haloperidol, en el desarrollo del SMet en pacientes con FES no tratados previamente, comparando con un grupo control sano. También se estudió la prevalencia del SMet. (Mediciones al inicio y tras 6 semanas de tratamiento)	Longitudinal. FES, n = 99; controles, n = 51; media de edad: FES, 26,0 ± 5,5 años; controles 27,5 ± 5,9 años. 52,52% varones (n = 52)	ATP-III; IDF	El análisis mostró una prevalencia de SMet tas el tratamiento de: 10,1% con criterios ATP-III y 18,2% con criterios IDF. La prevalencia de SMet en esta muestra de pacientes con esquizofrenia, es 5 veces superior cuando la comparamos con controles sanos. Olanzapina obtuvo la máxima prevalencia de SMet con un 20 – 25%, seguida de risperidona con un 9 – 24% y haloperidol con un 0 – 3%.
De Hert M et al. ⁵³	2008	Comparar dos cohortes diferentes de pacientes con esquizofrenia admitidos por su primer episodio psicótico: una cohorte histórica (sujetos admitidos entre 1984-1995) que fue tratada con primera generación de antipsicóticos; y una cohorte actual con sujetos de similar edad y sexo (sujetos admitidos entre 2000-2005) que fue tratada con segunda generación de antipsicóticos. (Mediciones al inicio y tras 3 años de tratamiento) – 156 semanas	Longitudinal. n = 296; media de edad: cohorte histórica, 22,3 ± 3,2 años; cohorte actual 22,1 ± 3,1 años. 68,6% varones (n = 203).	ATP-III A	En el FES no hay diferencias en la prevalencia de SMet entre la corte histórica y la actual. Las tasas SMet ↑ en ambos grupos con el tiempo, pero los pacientes que empezaron con antipsicóticos atípicos tuvieron 3 veces más incidencia de SMet. La media de ↑ de peso e IMC fue dos veces más alta en pacientes que empezaron con antipsicóticos atípicos. La diferencia entre antipsicóticos típicos y atípicos no fue significativa, cuando excluimos los pacientes tratados con clozapina y olanzapina.

9.1.- Resumen de trabajos incluidos para el estudio de riesgo cardio-metabólico en pacientes con esquizofrenia.

Autor	Año	Objetivos	Tipo de estudio	Criterio/s de SMet empleados	Resultados
Graham KA et al. ⁵⁴	2008	Estudiar los cambios prospectivos en los factores de riesgo de enfermedad cardiovascular y diabetes tipo 2 en adultos jóvenes con primer episodio psicótico tratados con antipsicóticos atípicos. (Mediciones al inicio y tras 6 meses de tratamiento)	Longitudinal. FES, n = 45; controles, n = 41; media de edad: FES, 23,33 ± 6,07 años; controles, 25,39 ± 5,5 años. 66,7% varones (n = 30)	-	Al inicio, los marcadores de riesgo cardiovascular, los pacientes con sobrepeso, dislipemia, hiperglicemia e hiperinsulinemia no diferían entre los dos grupos. A las 24 semanas, en comparación con las mediciones basales, los pacientes con FES mostraron un incremento significativo del IMC, glucosa, insulina, colesterol, leptina y E-selectina, y un descenso de adiponectina. En pacientes con FES, 6 meses de tratamiento con antipsicóticos atípicos, se asocia con una exacerbación de factores de riesgo cardiovascular y de diabetes.
Sengupta S et al. ⁵⁵	2008	Comparar los parámetros del metabolismo de la glucosa y lípidos, entre pacientes con FES no tratados previamente y controles sanos, emparejados por edad, etnia y género.	Transversal. FES, n = 38; controles, n = 36; edad media: FES, 25,4 ± 5,6 años; controles 25,1 ± 5,3 años. 86,8% varones (n = 33)	-	Pacientes con FES no mostraron una prevalencia elevada de precursores de diabetes (glucemia en ayunas, intolerancia a la glucosa, resistencia a insulina). No hubo diferencias en la función de las células β y el perfil lipídico entre pacientes y controles.
Attux C et al. ²⁴	2007	Evaluar parámetros metabólicos y peso en pacientes con FES incluidos en el Programa de primeros episodios psicóticos de la Universidad Federal de Sao Paulo. (Mediciones al inicio y tras 6 meses de tratamiento)	Longitudinal. FES, n = 44; media de edad: hombres, 21,9 ± 4,8 años; mujeres, 32,8 ± 16,2 años. 59,1% varones (n = 26)	ATP-III	El peso y el IMC ↑ significativamente durante el periodo de seguimiento. Solo las mujeres presentaron anomalías en la cintura abdominal: de una media de 79,12 cm a 89,65 cm. Después de 6 meses: ↑ colesterol total y TAGs y ↓ HDL. 3 pacientes desarrollaron SMet.

9.1.- Resumen de trabajos incluidos para el estudio de riesgo cardio-metabólico en pacientes con esquizofrenia.

Autor	Año	Objetivos	Tipo de estudio	Criterio/s de SMet empleados	Resultados
Saddichha S et al. ⁵⁶	2007	Estudio de la aparición de SMet con antipsicóticos atípicos en mujeres indias con FES. (Mediciones al inicio y tras 6 semanas de tratamiento)	Longitudinal. n = 30; media de edad: 26,29 ± 4,81 años. 0% varones.	IDF	Al inicio se vio una incidencia de SMet del 3,33%, que aumentó significativamente después de 6 semanas de tratamiento: 31,81%. 6 semanas de tratamiento antipsicótico pueden causar cambios significativos en el perfil lipídico, así como en las medidas antropométricas.
Pérez Iglesias R et al. ⁵⁷	2007	Estudiar los principales efectos adversos metabólicos, inducidos por el tratamiento antipsicótico (haloperidol, olanzapina, risperidona), en una cohorte de pacientes con primer episodio psicótico no tratados previamente. (Mediciones al inicio y tras 12 semanas de tratamiento)	Longitudinal. n = 128; media de edad: 28,1 años. 61% varones (n = 78)	-	Se observó un ↑ significativo de peso con los 3 antipsicóticos. Los parámetros metabólicos muestran un empeoramiento del perfil lipídico: ↑ colesterol total y LDL. Solo el grupo tratado con olanzapina muestra un ↑ significativo de los TAGs. Después de 12 semanas, no hubo cambios significativos en parámetros del metabolismo de la glucosa en ningún grupo.
Wu RR et al. ⁵⁸	2006	Investigar los efectos de la clozapina, olanzapina, risperidona y sulpiride en el metabolismo de la glucosa y los lípidos, en pacientes con FES. (Mediciones al inicio y tras 8 semanas de tratamiento)	Longitudinal. n = 112; media de edad: 34,87 ± 10,2 años. 50% varones (n = 56)	-	Se confirma que los cuatro antipsicóticos se asocian a un aumento de insulina, péptido-C e índice de resistencia a insulina, que implica intolerancia a la glucosa. Se encontraron elevaciones significativas de TAGs y colesterol después del tratamiento con olanzapina y clozapina, y en menor proporción con sulpiride. Clozapina y olanzapina, son los que mayores cambios provocaron en los niveles de TAGs y colesterol, en comparación con risperidona y sulpiride.

9.1.- Resumen de trabajos incluidos para el estudio de riesgo cardio-metabólico en pacientes con esquizofrenia.

Autor	Año	Objetivos	Tipo de estudio	Criterio/s de SMet empleados	Resultados
Ryan MCM et al. ²⁵	2003	Examinar la prevalencia de la intolerancia a la glucosa en ayunas en pacientes con FES, no tratados previamente.	Transversal. FES, n = 26; controles, n = 26 ;media de edad: FES, 33,6 ± 13,5 años; controles, 34,4 ± 1,9 años. 57,7% (n = 15)	-	Más del 15% de los pacientes tienen intolerancia a la glucosa, en comparación con los controles. Además, los pacientes FES muestran una glucemia, niveles de insulina y cortisol en ayunas más altos que los sujetos sanos.