



**Universitat de les  
Illes Balears**

**Facultad de enfermería y fisioterapia**

**Memoria del Trabajo de Fin de Grado**

**El uso de antipsicóticos de segunda generación  
en pacientes con esquizofrenia en edad adulta.  
¿Modifica la morbimortalidad por enfermedad  
cardiovascular en comparación con los  
antipsicóticos de primera generación?**

**M<sup>a</sup> Antonia Company Plomer**

**Estudios de Grado de enfermería**

**Año académico 2015-16**

DNI del alumno: 43095751F

Trabajo tutelado por: Jordi Pericàs Beltrán.  
Departamento de enfermería.

Se autoriza a la Universidad a incluir este trabajo en el Repositorio Institucional para su consulta en acceso abierto y difusión en línea, con finalidades exclusivamente académicas y de investigación.	Autor		Tutor	
	Sí	No	Sí	No
	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Palabras clave: Trastornos mentales, antipsicóticos, enfermedad cardiovascular, síndrome x metabólico, calidad del cuidado, calidad de vida, mortalidad.

## 1. Resumen

Los pacientes con esquizofrenia presentan una esperanza de vida un 20% menor que la de la población general. Diferentes estudios apuntan que la principal causa de muerte dentro de este grupo de población son las enfermedades cardiovasculares. La relación entre la enfermedad cardiovascular y la esquizofrenia ha sido estudiada durante años. Algunos autores relacionan esta alta cifra de mortalidad con factores propios de los pacientes, diferenciándolos entre modificables como el sedentarismo, tabaquismo, dieta inadecuada (el conjunto forman el 80%) y tratamiento farmacológico. Y no modificables como la edad, sexo, herencia genética...

Desde su aparición en 1950 los fármacos antipsicóticos se han visto relacionados con trastornos metabólicos. Tras el paso de los años han ido diferenciándose entre antipsicóticos de primera generación (APG) y de segunda generación (ASG). Estos últimos se han visto más relacionados con causar síndrome metabólico (SM). Hay que tener en cuenta que el SM, es la mayor causa de riesgo cardiovascular en pacientes con esquizofrenia y la prevalencia del SM en la población esquizofrénica es del 40,9% frente al 23,7% de la población general.

El objetivo principal de este trabajo es evaluar si el uso de ASG en pacientes con esquizofrenia en edad adulta, modifica la morbimortalidad por enfermedad cardiovascular, comparándolos con los pacientes tratados con antipsicóticos de primera generación.

Según los resultados los datos confirman que los ASG de segunda generación son más propensos a causar trastornos metabólicos comparándolos con los APG. Se debe valorar el riesgo beneficio al iniciar el tratamiento y realizar una adecuada monitorización de los factores de riesgo cardiovascular, prevención y tratamiento e intervención en los factores de riesgo modificables.

**Palabras clave:** Trastornos mentales, antipsicóticos, enfermedad cardiovascular, síndrome x metabólico, calidad del cuidado, calidad de vida, mortalidad.

## 1. Abstract

The patients with schizophrenia disorder present a life expectancy 20% less than the general population. Different studies indicate that the main reason of death inside this group of population is cardiovascular diseases. The relation between cardiovascular disease and schizophrenia has been studied for years. Some authors relate this high number of mortality to factors of the own patients, differentiating them between modifiable as the sedentary life style, smoking, inadequate diet (overall 80 %) and pharmacological treatment. And non-modifiable as age, sex, genetic inheritance ...

From its appearance in 1950 the antipsychotic drug has been related to metabolic disorders. Over the years they have been differing between first generation antipsychotics (FGAs) and second generation antipsychotics (SGAs). The above mentioned have been more related of causing metabolic syndrome (MS). Bare in mind that MS is the highest cause of cardiovascular risk in patients with schizophrenia and the prevalence of the MS in the schizophrenic population is 40, 9 % against 23, 7 % of the general population.

The main goal of this research is to evaluate if SGA's used in patients with schizophrenia in adult age modifies the morbidity and mortality for cardiovascular disease, comparing them with the patients treated with FGAs.

According to the results the data confirms that the SGAs are more inclined to cause metabolic disorders comparing them with the APG. It is necessary to assess the risk-benefit at the beginning of the treatment and perform an adequate monitoring of cardiovascular risk factors, prevention and treatment and intervention on modifiable risk factors.

Key words: Mental disorders, antipsychotic agents, cardiovascular diseases, metabolic syndrome x, quality of health care, quality of life, mortality.

## ÍNDICE

1. Resumen/ Abstract.....	1
2. Introducción.....	5-8
3. Justificación.....	8
4. Objetivos.....	9
5. Estrategia de búsqueda bibliográfica.....	9-12
6. Diagrama de flujo de la búsqueda.....	12
7. Resultados.....	13-21
8. Discusión.....	21-23
9. Conclusiones.....	23-24
10. Bibliografía.....	25-27
11. Anexos.....	
Anexo. 1. Fichas búsqueda bibliográfica.	
1.1 Cinahl.....	28
1.2 BVS.....	29
1.3 Lilacs.....	30
1.4 PubMed.....	31- 32
Anexo. 2. Tablas de resultados.....	33-40

## **2. Introducción:**

La esquizofrenia es un trastorno mental grave caracterizado por alterar el pensamiento, la percepción y el comportamiento. Su importancia global radica en la tendencia a evolucionar de forma crónica, pudiendo conllevar diferentes grados de discapacidad y pérdida de funcionamiento social(1).Es una enfermedad altamente hereditaria y afecta a un 1% de la población mundial(1,2).Los síntomas de la esquizofrenia se inician en la adolescencia o en la adultez temprana, con una mayor incidencia en el género masculino(2).

Las causas que originan el trastorno esquizofrénico son aún desconocidas, pero es sabido, que la enfermedad tiene un componente genético, comporta cambios estructurales del cerebro y provoca afectación en la actividad neuroquímica(2).

Los pacientes afectados de esquizofrenia, presentan una esperanza de vida un 20% inferior a la de la población general (3). Las causas predominantes de mortalidad en pacientes esquizofrénicos hoy en día se atribuyen a enfermedad cardiovascular, muertes no naturales (incluye el suicido), enfermedades respiratorias y el cáncer(4). En esta mayor mortalidad destaca la evidencia de que 2/3 de la población que presenta esquizofrenia fallece por enfermedad coronaria, esto último asociado a un aumento de la prevalencia de patologías como obesidad, diabetes mellitus (DM) y dislipemia (DLP)(1,5). Los datos obtenidos apuntan que el 34% de los pacientes fallecidos por enfermedad cardiovascular (ECV) pertenecen al género masculino y el 31% al femenino(6).

Diferentes estudios achacan este aumento de mortalidad y de prevalencia de trastornos cardiometabólicos, a diversos factores clasificados como:

- No modificables: son los que el paciente no puede hacer nada para cambiarlos. La edad, género, etnia y la historia familiar.

- Modificables: son los que el paciente puede controlar. Tales como la obesidad, el tabaquismo, dislipemia, actividad física, dieta, presión arterial, ingesta de alcohol, la diabetes y el estrés(7,8).

Los fármacos de elección para el tratamiento de los síntomas de la enfermedad son los denominados antipsicóticos, los cuales, fueron introducidos en la práctica clínica en 1950 y supusieron una revolución en el tratamiento de dichos pacientes, la cual perdura en el tiempo, siendo actualmente la base de su tratamiento(9). Con el paso de los años han ido evolucionando diferenciándose en dos grandes grupos, dependiendo de su mecanismo de acción. Los denominados “Típicos” o de primera generación (APG), y “Atípicos” o de segunda generación (ASG)(10).El uso de estos últimos, ha aumentado de forma significativa durante los últimos 15 años(2). Por ejemplo en estados unidos el uso ASG para el tratamiento de la esquizofrenia ronda el 90% del total de ventas del mercado(11).

Los APG tienen gran afinidad por los receptores antagonistas de la dopamina D2, son más efectivos contrarrestando los síntomas psicóticos, pero al parecer, presentan cifras elevadas de trastornos neurológicos(12).

Los ASG introducidos después de 1990 han reducido de forma significativa la frecuencia de síntomas extrapiramidales y han mejorado la calidad de vida de los pacientes con esquizofrenia. Además presentan una mayor efectividad en la disminución de los síntomas negativos y cognitivos de la esquizofrenia(13,14). Así, la fluidez mental, la memoria y la atención se ve mejorada posibilitando un mayor grado de interacción con el ambiente. Con la mejora cognitiva, también hay una mejora en el funcionamiento social y en las posibilidades de obtener y mantener un empleo(6).

Los ASG difieren farmacológicamente con los de primera generación en su baja afinidad por los receptores de dopamina D2 y tiene mayor afinidad por otros neuroreceptores, incluidos los de la serotonina (5-hydroxytryptamine  $1A$ ,  $2A$ ,  $2C$ ,  $3$ ,  $6$  y  $7$ ) y la norepinefrina ( $\alpha_1$  y  $\alpha_2$ )(12). Se ha postulado que el bloqueo de los receptores de histamina H1, de serotonina y de dopamina D2, induce algunos de los cambios en la conducta alimentaria detectados, como son aumento del apetito y disminución de la saciedad(15).

Por otro lado, los estudios sugieren que, la frecuencia de trastornos metabólicos se ha visto incrementada desde la aparición de los ASG. Tales como la insulinoresistencia, el aumento de peso, en especial la obesidad centrípeta, la intolerancia a la glucosa, diabetes mellitus, dislipemia y la hipertensión esencial (criterio mayor para el diagnóstico del síndrome metabólico), están presentes frecuentemente en pacientes tratados con ASG(16).

Los ASG también se asocian con otro problema cardiometabólico raro, pero potencialmente mortal. La cetoacidosis diabética (CAD) y el síndrome hiperosmolar hiperglucémico (SHH). El mecanismo de esta complicación está bajo una intensa investigación y probablemente es de carácter multifactorial(15).

El síndrome metabólico es un conjunto de factores de riesgo que aumentan el riesgo individual de desarrollar una enfermedad cardiovascular(9).

Según el “National Cholesterol Education Program” (NCEP), 2001, se entiende por síndrome metabólico cuando se presentan tres o más de los siguientes síntomas:

- 1) Tensión arterial alta, es decir,  $\geq 130/85$  (o historial de HTA).
- 2) Obesidad abdominal, la cual comprende, un perímetro abdominal  $> 102\text{cm}$  en hombres y  $>88\text{cm}$  en mujeres.
- 3) Glucemia en ayunas  $>110\text{mg/dl}$  (o historia de diabetes mellitus).
- 4) Colesterol HDL en ayunas  $<40\text{mg/dl}$  en hombres y  $50\text{mg/dl}$  en mujeres.
- 5) Triglicéridos en ayunas  $> 150\text{mg/dl}$ (17,18) (tabla 1).

Diversos estudios han demostrado una mayor incidencia del síndrome metabólico (SM) en la población diagnosticada de esquizofrenia. Hay que tener en cuenta, que el SM es la mayor causa de riesgo cardiovascular en pacientes con esquizofrenia, y por otro lado, también está asociado a una mortalidad por enfermedad cardiovascular o cerebral aumentada mayor en el resto de la población(6,16).

Enfermedad cardiovascular es el término utilizado para describir trastornos que afectan al corazón y/o a las arterias y venas, las cuales están relacionadas con la arteriosclerosis (depósitos de grasa en el interior de los vasos), enfermedades cardiovasculares tales como, la afectación coronaria y arterial periférica, pueden tratarse de trastornos a largo

plazo, pero eventos agudos como un infarto de miocardio (IAM), pueden suceder de forma súbita cuando un vaso que riega el corazón o el cerebro, se obstruye o se rompe (8).

Los resultados obtenidos del estudio realizado por Jin et al, concluyen que el riesgo en la escala Framingham a padecer enfermedad cardiovascular está aumentado al menos en un 50% en los pacientes de mediana y en la vejez(19). Por otro lado, según los resultados obtenidos del estudio METEOR, la media obtenida en la escala de riesgo cardiovascular a 10 años de Framingham, fue mayor en pacientes tratados con APG (17.3%) que en los tratados con los ASG (14.4%) (20).

Algunos autores apuntan a la propia enfermedad como factor de riesgo cardiovascular independiente. Según últimos estudios, los pacientes durante un primer episodio de esquizofrenia, ya presentan una tolerancia a la glucosa alterada en ayunas, más insulinoresistencia y unos mayores niveles de glucosa, insulina y cortisol en plasma, que la población general. Además al parecer las cifras de obesidad, especialmente la adiposidad visceral abdominal, está significativamente aumentada, a pesar de que el tejido adiposo subcutáneo presenta unas cifras similares a las de población general(16).

Por otro lado, en el electrocardiograma (ECG), el intervalo QT(21) <sup>(Figura 1)</sup>, refleja el tiempo transcurrido desde el inicio de la despolarización ventricular hasta el fin de la repolarización ventricular. Diversos autores sugieren que el riesgo a desarrollar arritmias malignas como la conocida “*torsade de pointes*” (*TdP*) se relaciona con el alargamiento del intervalo QT, y que el tratamiento con fármacos antipsicóticos aumenta dicho riesgo. La *TdP* es frecuentemente asintomática, pero se asocia de forma directa a síncope y muerte repentina.

Los pacientes pueden tener múltiples factores de riesgo de prolongación del intervalo QT y *TdP*, pero los autores hacen hincapié en la gran variedad de fármacos psicotrópicos que se han visto relacionados con la prolongación de dicho intervalo(21).

### **3. Justificación**

A raíz de todos estos acontecimientos surgen varias preguntas ¿Qué riesgos a nivel cardiovascular conlleva la toma de antipsicóticos? , ¿Es la propia enfermedad el mayor factor? ¿Se puede modificar la atención de estos pacientes?

Con el fin de resolver estas dudas, surge el objetivo principal del presente trabajo, el realizar una revisión de la bibliografía con el fin de evaluar si existe un incremento de morbimortalidad cardiovascular en los pacientes tratados con ASG respecto a los de APG, para poder detectar, prevenir y actuar sobre el riesgo cardiovascular de forma temprana, y mejorar así la calidad de vida de dicha población y disminuir la mortalidad en ella.

### **4. Objetivos**

El objetivo principal de este estudio es evaluar si el uso de antipsicóticos de segunda generación en pacientes con esquizofrenia en edad adulta, modifica la morbimortalidad por enfermedad cardiovascular, comparándolos con los pacientes tratados con antipsicóticos de primera generación.

Los objetivos secundarios son:

- Cuantificar predisposición al margen del tratamiento.
- Evaluar los efectos adversos APG.
- Evaluar los efectos adversos ASG.
- Comparar los resultados de los efectos adversos causados por ambos tratamientos.

### **5. Estrategia de búsqueda bibliográfica**

Con el fin de resolver los objetivos planteados, surgió la estrategia utilizada para el desarrollo de la búsqueda bibliográfica del presente trabajo.

Para comenzar se fijaron las palabras clave (keywords), las cuales son una lista de cuatro a ocho términos clave relacionados con el contenido del artículo. Son consideradas imprescindibles para desarrollar una búsqueda bibliográfica completa.

Estas palabras son usadas por los servicios bibliográficos para clasificar el trabajo bajo un índice o tema particular, y así, pueda llegar más fácilmente a una mayor cantidad de investigadores.

Las palabras clave, fueron introducidas en la herramienta Decs para convertirlas del lenguaje natural al documental, es decir, en descriptores. Términos normalizados para conseguir el mayor valor sustancial de información y aprobado convencionalmente.

Las palabras utilizadas fueron: Trastornos mentales, esquizofrenia, antipsicóticos, enfermedad cardiovascular, síndrome metabólico, mortalidad, calidad del cuidado y calidad de vida. Estas a su vez se dividieron con el fin de optimizar la búsqueda bibliográfica. Ver clasificación en la siguiente tabla:

<b>DESCRIPTORES</b>		
<b>Primarios o raíz</b>		
<b>Castellano</b>		<b>Inglés</b>
<b>R1</b>	Trastornos mentales.	Mental disorders.
<b>R2</b>	Esquizofrenia.	Schizophrenia.
<b>R3</b>	Antipsicóticos.	Antipsychotic agents.
<b>R4</b>	Enfermedades cardiovasculares.	Cardiovascular diseases.
<b>Secundarios</b>		
<b>S1</b>	Síndrome X metabólico.	Metabolic syndrome x.
<b>S2</b>	Calidad de la atención a la salud.	Quality of healthcare.
<b>S3</b>	Calidad de vida.	Quality of life.
<b>S4</b>	Mortalidad.	Mortality.
<b>S5</b>	Efectos adversos.	Adverse effects.

Los operadores booleanos son aquellos caracteres que de una forma pertinente y precisa nos definen las estrategias de búsqueda en Bases de Datos. En esta ocasión, los operadores booleanos utilizados fueron “AND” o “y”, porque incluyen todos los elementos comunes de los términos combinados.

En determinadas búsquedas no se han aplicado límites, debido a que durante la búsqueda inicial los resultados se reducían mucho, mientras que en otras los límites aplicados han sido: publicaciones dentro de los últimos 10 años y la edad (adultos mayores de 19 años), y texto completo.

En el presente trabajo nos centraremos en pacientes con esquizofrenia en edad adulta (>19 años), dentro de la que, como ya hemos mencionado, las cifras de obesidad y síndrome metabólico están notablemente aumentadas.

Se excluyeron los pacientes menores de 19 años debido a que dentro de este rango de edad, existe una menor cantidad de pacientes tratados con antipsicóticos o la duración del tratamiento, es relativamente reciente, debido a que la manifestación de la esquizofrenia se presenta con una mayor incidencia en la adolescencia o la adultez temprana.

Los pacientes esquizofrénicos mayores de 65 años, también fueron excluidos debido a que se relaciona a este grupo de población con una mayor pluripatología y polifarmacia. Lo que dificulta la obtención de resultados concluyentes.

Los criterios de inclusión se centran en artículos en español, portugués e inglés. La elección de las fuentes para la consulta bibliográfica, se hizo en función a las áreas de conocimiento que incluyen, y las que mejor se adaptan para conseguir el objetivo de este trabajo. Dichas áreas son: Ciencias de la salud, fisiología, enfermería y farmacología.

- Metabuscadores:
  - BVS (Biblioteca virtual de la salud).
  - EBSCOhost.
  
- Bases de datos:
  - CINAHL.
  - LILACS.
  - PUBMED.

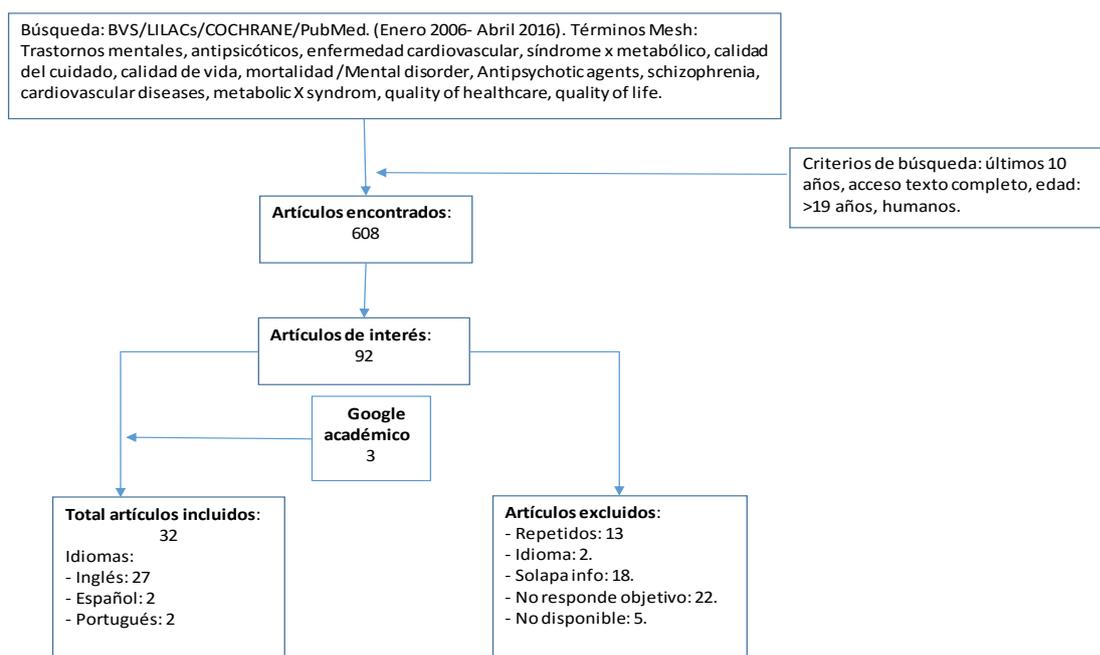
- Revisiones y guías de práctica clínica:
  - COCHRANE library.
  
- Otros:
  - Google académico.

En todas las bases de datos se ha realizado una búsqueda en diferentes niveles, para poder obtener una información más adecuada capaz de responder al objetivo principal del trabajo; a excepción de la base de datos Lilacs, donde solo se ha elaborado una búsqueda de primer nivel, ya que aparecerían pocos documentos relacionados con el tema tratado.

Para facilitar el entendimiento del desarrollo de la búsqueda bibliográfica, se ha realizado un diagrama de flujo en el que se pueden observar los pasos realizados. Además durante la misma, se clasificaron los artículos encontrados en tablas separadas por bases de datos, en las que detallan los resultados obtenidos (ver anexos 1.1-1.4).

En cuanto a la herramienta utilizada para la clasificación y citación de los documentos obtenidos, se ha hecho uso del gestor bibliográfico Mendeley Desktop.

## **6. Diagrama de flujo de la búsqueda bibliográfica**



## **7. Resultados**

Una vez realizada la búsqueda bibliográfica en las diferentes bases de datos, se han considerado 92 artículos de interés.

Tras una lectura exhaustiva, se excluyeron los documentos, que no cumplían los criterios para responder los objetivos de la presente revisión, y se añadieron dos artículos más considerados interesantes para la investigación, para la búsqueda se utilizó google académico. Se guardaron en el gestor bibliográfico un total de 32 artículos.

Con el fin de organizar mejor la información encontrada, se clasificaron los documentos en diferentes categorías temáticas, atendiendo al tema principal en el que se centra cada documento.

Estas son:

- Enfermedad cardiovascular y el tratamiento con antipsicóticos (13 artículos).
- Trastornos metabólicos asociados al tratamiento con antipsicóticos (12 artículos).
- Mortalidad prematura y trastornos de la conducción (5 artículos).
- Calidad de vida en pacientes esquizofrénicos tratados con antipsicóticos (2 artículos).

De todos los artículos consultados son múltiples las ideas obtenidas que hacen referencia y nos ayudan a dar respuesta a los objetivos planteados en este trabajo.

Para una mejor organización y comprensión de la repercusión que tienen los efectos causados por el tratamiento con antipsicóticos, se han dividido los resultados en diferentes apartados, tales como: Efectos sobre el peso, el perfil lipídico, la glucemia, la tensión arterial, relación con el síndrome metabólico, muertes repentinas y miocarditis relacionadas.

Además los artículos escogidos para esta revisión, han sido organizados en una tabla en la que se detallan los objetivos y conclusiones principales de cada uno (Anexo 2).

## **Antipsicóticos “típicos” versus antipsicóticos “atípicos”**

### **Efectos sobre el peso**

La obesidad entre la población afectada de esquizofrenia medicada con antipsicóticos es grande, alrededor del 50%. En un estudio realizado en Brasil dirigido por el sistema nacional de salud, fueron evaluados 121 pacientes ambulatorios portadores de esquizofrenia, los que presentaron una prevalencia de sobrepeso y obesidad del 72,73%, claramente superior a la media de la población brasileña(22).

Los datos obtenidos entre la población de esquizofrénica de estados unidos fueron similares, apuntaron que entre el 40-75% de pacientes esquizofrénicos presentaban obesidad, frente a un 20-30% de prevalencia en la población general(23).

Los resultados del estudio CLAMORS apuntan que el 42.2% de la población afectada de esquizofrenia de la muestra obesidad centripeta(24).

Algunos trabajos sugieren que los pacientes en un primer episodio de esquizofrenia, nunca antes medicados, presentan una adiposidad visceral 3 veces mayor, una menor tolerancia a la glucosa y una mayor resistencia a la insulina, que la población sana (23,25). Es cierto que los pacientes con esquizofrenia presentan un mayor riesgo de presentar obesidad comparados con otros individuos, los autores sugieren que puede ser debido a factores como estilos de vida sedentarios, dieta inadecuada y los efectos colaterales del tratamiento con drogas psicoactivas(22,23).

Los autores apuntan que los ASG provocan un aumento de peso significativamente mayor que los APG(9). Entre ellos la clozapina y la olanzapina (ASG) son responsables de un mayor aumento de peso(3,22), por el contrario, la ziprasidona y el aripiprazol que parecen no inducir un aumento de peso significativo(6). La media de aumento de peso para cada ASG tras su evaluación fue de 4,45kg, 4,15kg, 2,1kg y 0,04kg para la clozapina, olanzapina, risperidona y ziprasidona respectivamente(22).

Los resultados del estudio METEOR apuntan que la media de aumento de peso en los pacientes tratado con APG fue de 5kg, y la media de aumento de peso en los pacientes tratados con ASG fue de 6kg. Entre los pacientes tratados con ambos antipsicóticos, la

proporción de los que afirmaban haber incrementado en más de 5kg su peso basal, fue significativamente mayor en el grupo de población tratado con ASG. Además afirma que la distribución del IMC según el tipo de antipsicótico usado, afecta de forma diferente en ambos sexos. Siendo significativamente mayor la cifra de mujeres con sobrepeso, obesas y con obesidad mórbida entre las tratadas con ASG(20).

Un reciente meta análisis sugiere que el peso medio aumentado tras el inicio del tratamiento con antipsicóticos fue de 3.8kg, y concluye que no existen diferencias entre el tipo de antipsicótico usado para el tratamiento (APG/ASG)(26).

### **Efectos sobre el perfil lipídico**

Los resultados de un estudio realizado en Brasil en el que se incluían 126 pacientes ambulatorios afectados de esquizofrenia, constataron una prevalencia del 80% de población afectada por dislipemias(22).

La dislipemia es un efecto secundario del tratamiento con antipsicóticos, en especial con los ASG(9,17). Ambos antipsicóticos pueden causar un aumento significativo en las cifras de colesterol LDL (low- density lipoprotein “malo”) y en los triglicéridos. Además de una disminución del colesterol HDL (high density lipoprotein “bueno”)(9).

Según los resultados obtenidos del estudio realizado por Leitao- Acevedo, C.L., en el que se investigaron las características clínicas de pacientes esquizofrénicos tratados con diferentes antipsicóticos de forma individual y combinada. Las cifras de colesterol HDL en los pacientes tratados con ASG se vieron significativamente disminuidas con respecto a los resultados obtenidos entre los pacientes tratados con APG (10).

Por el contrario los resultados del estudio METEOR apuntaron que la prevalencia de trastornos del perfil lipídico en pacientes tratados con APG era de un 70.8% frente al 69.6% obtenido de los tratados con los ASG. Tras controlar las distintas covariables, los resultados fueron exactamente los mismos, es decir sugieren que el tipo de antipsicótico utilizado no modifica la prevalencia de trastornos en el perfil lipídico(20).

Algunos autores sugieren que el diferente tipo de influencia de cada medicación en el perfil lipídico, demuestra que el efecto sobre este, no es necesariamente debido al tratamiento con ASG. Por otro lado, existe una tendencia a que los pacientes tratados con clozapina y olanzapina presenten una cifra mayor de triglicéridos que los tratados con el resto de ASG(6,22).

### **Efectos sobre la glucemia**

Varios estudios demuestran que la población afectada de esquizofrenia tiene un mayor riesgo de desarrollar DM tipo 2, con una tasa de prevalencia entre el 11,1% - 12,5%. Además, el riesgo es aún mayor cuando los pacientes están tratados con ASG(6,9). En un estudio realizado por Henderson (2005) se evaluaron 96 pacientes tratados con clozapina durante un periodo de 10 años y los resultados fueron, que el 43% de esa población presentó diabetes(6).

El 40 % de los pacientes con esquizofrenia incluidos en la revisión de Leitao-Acevedo C.L. et al. Presentaban hiperglucemia(22).

Atendiendo a un reciente meta análisis compuesto por 16 estudios, entre los que 11 de carácter retrospectivo y 5 de control de casos, investigaron la asociación entre la incidencia de diabetes entre pacientes sin tratamiento con antipsicóticos y los que sí estaban en tratamiento con los mismos, diferenciándolos entre los APG y los ASG. Los resultados evidenciaron que la clozapina y la olanzapina, presentan un mayor riesgo de presentar diabetes que los de los otros dos grupos (sin tratamiento o los tratados con APG)(9,22). Estos resultados coinciden con los obtenidos en un estudio posterior realizado por B. Casey que apunta que los ASG en especial la clozapina y la olanzapina suponen un mayor riesgo para desarrollar DM tipo 2(2).

Al contrario, según los resultados obtenidos por el estudio METEOR, la prevalencia total de trastornos glicémicos(20)(tabla1) era del 31.1% en los pacientes tratados con APG y del 27.6% en los de SGA. Después de controlar las covariables con el puntaje de propensión, no se encontraron diferencias en la proporción de trastornos glicémicos entre los pacientes tratados con ASP y ASG (20).

Para finalizar, por otro lado, un reciente meta análisis realizado por Mitchell et al indica que las cifras de diabetes e hiperglucemia en pacientes sin tratamiento previo o durante un primer episodio, no difieren de las obtenidas en la población general(18).

### **Efectos sobre la HTA/hTA.**

Según los resultados del estudio CLAMORS el 54.1% de los pacientes con esquizofrenia tratados con antipsicóticos presentaron hipertensión arterial (HTA)(24).

Diferentes antipsicóticos están asociados con taquicardias e hipotensión ortostática. Esta última está relacionada con los efectos antagonistas que producen fármacos antipsicóticos en los receptores  $\alpha_1$  y es más frecuente en los pacientes tratados con clozapina y con APG de baja potencia. A destacar además, que el riesgo de padecer una taquicardia inducida por los fármacos antipsicóticos, también es mayor en los tratados con clozapina(9).

### **Relación con el síndrome metabólico.**

El uso de antipsicóticos está asociado a un aumento en el riesgo de desarrollar enfermedades cardiovasculares. En el estudio norteamericano CATIE 689 pacientes fueron evaluados, encontrándose una tasa de incidencia del 40,9% afectados de SM, frente al 23,7% de la población general(6)<sup>(ver tabla 2)</sup>. Algunos autores apuntan que la prevalencia del SM aumenta en relación con la duración del tratamiento(16).

Estudios recientes han demostrado mayor prevalencia de síndrome metabólico en pacientes tratados con ASG, en especial los tratados con clozapina y olanzapina(22)(tabla1).

Según las aportaciones del estudio CLAMORS la prevalencia del SM en pacientes con esquizofrenia con 3 o más signos presentes(24) (tabla1) fue del 24.6%. Siendo más altas las cifras en mujeres que en hombres (27.2% & 23.6%).

Por otro lado la prevalencia entre los pacientes que presentaban 2 o más componentes los resultados fueron: 49.9% (54.8% mujeres & 47.6 hombres) (24).

Los ASG más citados por los autores causantes de mayores efectos metabólicos adversos son la clozapina, la olanzapina y la quetiapina. Sorprendentemente según los resultados del estudio de C.J. Bush et al no se encontró evidencia alguna que soportara la hipótesis de ese aumento significativo del riesgo cardiovascular. (4)

En contraste, un estudio de seguimiento en USA de 1621 pacientes con una edad media de 49 años, se observó que la mortalidad relacionada con la toma de APG fue el doble que la relacionada con los ASG (RR 2.00,95% CI 1.13-3.53) y las cifras relacionadas con la mortalidad cardiovascular también fueron mayores que en los pacientes tratados con ASG(4).

Los resultados del estudio METEOR concluyen que 1/3 de pacientes de cada grupo (tratamiento con APG & tratamiento con ASG) cumplen los criterios de diagnóstico establecidos por NPEC. Las cifras obtenidas fueron 34.0% de los pacientes tratados con APG y el 34.2% en los tratados con ASG(20).

Un estudio reciente afirma que la prevalencia de SM en pacientes con esquizofrenia se dobla en los pacientes tratados con APG y se multiplica por 5 en los pacientes del grupo tratados con ASG(28).

Para finalizar, un reciente meta análisis en el que se comparan las cifras de incidencia de SM entre pacientes nunca antes medicados (NM) y pacientes en un primer episodio (PE), afirma que las cifras de SM entre pacientes sin medicar y pacientes en un primer episodio son significativamente más bajas que el 35.3% encontrado entre los pacientes tratados con antipsicóticos(18).

Atendiendo a los factores individuales de riesgo metabólico, los resultados permiten afirmar al menos 1 de cada 5 de los pacientes NM y PE presentan sobrepeso, hipertensión o dislipemia. Además alrededor del 46.8% de los paciente en PE son fumadores y entre los NM se distinguen unas cifras del 40% de prevalencia de SM, datos significativamente más altos que en la población general (18)(tabla1).

## **Muertes repentinas**

Los autores afirman que el tratamiento con ambos antipsicóticos (APG/ASG) están relacionados con un aumento significativo dosis-dependiente de las muertes cardíacas súbitas(29). Un estudio sobre 554 muertes repentinas informó que el uso actual de antipsicóticos en el tratamiento de la esquizofrenia, se asocia con un riesgo tres veces superior de muerte cardíaca(30).

En cuanto al alargamiento del intervalo QT, algunos autores sugieren que una mayor duración del intervalo, puede estar asociada con una historia familiar de arritmias, el tabaquismo y otros factores metabólicos. Mientras que el efecto del tipo de antipsicótico puede no ser tan evidente. En la población general, los autores afirman que estos factores de riesgo también han sido asociados con la duración del intervalo QT(29).

El tioridazine (APG) fue el primer antipsicótico asociado con la prolongación del intervalo QT y con la TdP y en la actualidad continua siendo el antipsicótico que presenta mayor riesgo dentro de los fármacos neurolépticos. En un estudio prospectivo en el que se evaluaron los efectos sobre el intervalo QT en pacientes con trastornos psicóticos, los resultados obtenidos indicaron que el tioridazine a dosis moderadas (300mg/día) mostró un mayor incremento en la prolongación del intervalo QT comparándolo con la ziprasidona (160mg/d), risperidona (>16mg/d), olanzapina (20mg/d), quetiapina (750mg/d) o el haloperidol (15mg/d). De forma general los autores afirman que los APG de baja potencia presentan un mayor riesgo de producir efectos sobre dicho intervalo, sugieren que puede ser debido al efecto dosis dependiente(21).

Por otro lado Ozeki et al afirman que la prevalencia del incremento del intervalo QT es de un 2.5% (3.7% hombres; 1.0% mujeres). El análisis de regresión logística demostró que la dosis de antipsicótico suponía un riesgo significativo para el alargamiento del intervalo. Indicando que la administración de antipsicóticos a dosis superiores a 1000 y 1500mg/día de clorpromazine o equivalentes incrementa el riesgo de alargamiento del intervalo QT en 1.97 y 2.76 veces respectivamente, al compararlos con el resto. Además sugieren que la edad es considerada también un factor de riesgo en el alargamiento de dicho intervalo(30).

Los resultados apuntan que APG como el Haloperidol intravenoso, clorpromazine, levomepromazine y el sultopride, presentan un riesgo significativo en el incremento del intervalo QT y que los ASG como la olanzapina, quetiapina, risperidona y la zotepina son menos propensos a producir efectos sobre dicho intervalo (30).

Según una revisión realizada por S.R. Beach et al, ambos fármacos antipsicóticos (ASP/ASG) fueron asociados aproximadamente al doble de riesgo de sufrir una muerte súbita de origen cardíaco; los resultados para dicho riesgo fueron similares al evaluar los fármacos de forma individual (tiorazide, haloperidol, olanzapina, quetiapina, risperidona y clozapina).

Lo destacable de dichos resultados fue que mientras la clozapina está asociada a un incremento de muertes súbitas de origen cardíaco, estas muertes rara vez fueron asociadas con el alargamiento del intervalo QT, sugiriendo así que otro mecanismo debe mediar esta relación entre ella y las muertes súbitas(21)(tabla3).

### **Miocarditis relacionadas**

El primer caso de miocarditis por clozapina fue publicado en 1980 por Vesterby et al., pero esta asociación no fue confirmada hasta 1999 cuando Killian et al., identificó 15 casos de miocarditis y 8 de miocardiopatía entre 8.000 pacientes tratados con clozapina. Se estima una incidencia actual de 0,7 % - 1,2 %. Los resultados obtenidos informaron de la presencia de miocarditis desde la tercera semana de tratamiento hasta la sexta, existiendo un mayor riesgo de desarrollar alteraciones cardíacas durante el primer mes, pero persistiendo con su uso, así como la presencia de cardiomiopatía crónica entre el segundo mes y los 3 años tras el inicio del tratamiento, siendo posible que un cuadro de miocarditis no fulminante o subclínica progrese hasta una miocardiopatía dilatada a lo largo de los años(31).

La miocarditis y cardiomiopatías son complicaciones raras, pero son complicaciones potenciales fatales derivadas del tratamiento con antipsicóticos. Ambos trastornos se ven de forma más frecuente en los pacientes tratados con clozapina, pero también puede ocurrir con la toma de otros fármacos antipsicóticos(9). La incidencia de miocarditis

relacionada con el tratamiento con clozapina es del 1, 3% del total de pacientes tratados con este fármaco(31,32).

Según los resultados del estudio australiano “Adverse Drug Reaction”, la miocarditis inducida ocurre al inicio del tratamiento (media 20 días) y es más frecuente en pacientes jóvenes(32).

Por otra parte, el inicio de la miocardiopatía suele ser entre los 6-9 meses de tratamiento(9).

## **8. Discusión**

Los ASG pueden incrementar el riesgo cardiometabólico debido a su mayor efecto sobre el aumento de peso (sobrepeso/obesidad), efectos en el perfil lipídico y en el desarrollo de una diabetes.

La obesidad es la puerta de entrada hacia los trastornos metabólicos. Los resultados obtenidos de la gran mayoría de estudios realizados durante los últimos 10 años, afirman que la prevalencia de obesidad entre pacientes afectados de esquizofrenia se encuentra entre el 50-75%(22), y además, que los pacientes tratados con ASG presentan un mayor incremento de peso que los tratados con APG(6,9,20,22,24).

La media de aumento de peso entre pacientes tratados con ASG se estima que es entre 4- 6kg, y los autores señalan como principales responsables la olanzapina y la clozapina(9,20,22,23).

En contraste con estos resultados, un reciente estudio sugiere que no existen diferencias entre el tipo de antipsicótico utilizado para el tratamiento y el aumento de peso(26), probablemente estos resultados están influenciados por el tamaño reducido de la muestra.

Otra puerta de entrada a los trastornos cardiometabólicos sería el efecto directo de los fármacos antipsicóticos. Existe cierta controversia con los resultados sobre si existen

diferencias entre la acción sobre el perfil lipídico de los distintos antipsicóticos (APG/ASG).

Durante años los autores han mantenido que los pacientes tratados con ASG presentaban cifras más elevadas de colesterol LDL y triglicéridos, señalando como principales responsables a la clozapina y la olanzapina(6,10). Por el contrario, estudios más recientes (9,20,22)apuntan que la prevalencia de dislipemia entre pacientes afectados de esquizofrenia está comprendida entre el 69-80%, y afirman que el tipo de antipsicótico pautado no modifica la prevalencia de trastornos en el perfil lipídico.

Por otro lado, se ha demostrado por múltiples autores a lo largo de los años que los efectos sobre la glucemia de los ASG son mayores que los causados por los APG, volviendo a señalar a la olanzapina y a la clozapina como principales causantes(2,6,9,22). Únicamente 2 recientes estudios han sugerido que la prevalencia de trastornos glucémicos no depende del tipo de antipsicótico utilizado(18,20).

Probablemente estas diferencias entre los resultados obtenidos por los diferentes estudios vienen derivadas de las limitaciones en la obtención de los datos sobre los factores de riesgo relacionados (hábitos dietéticos, consumo de tóxicos, actividad física), la mayoría provenientes de estudios retrospectivos. Además, hay que señalar que la mayoría de los datos en el uso de antipsicóticos, la esquizofrenia y los trastornos metabólicos se han obtenido de América del Norte, donde la distribución de los factores de riesgo del estilo de vida, la organización del sistema de salud y las prácticas de prescripción de fármacos antipsicóticos difieren de los observados en Europa.

El SM es el principal factor de riesgo relacionado con la morbimortalidad cardiovascular. La prevalencia de SM entre la población afectada de esquizofrenia ronda entre el 34%- 50%(6,24,26). La mayoría de resultados de los diferentes estudios apuntan a que los pacientes tratados con ASG presentan a su vez una mayor prevalencia de SM, especialmente los tratados con olanzapina, clozapina y quetiapina (20,22,28).

En contraposición un estudio reciente sugiere que no existe evidencia alguna que soporte la hipótesis de que el tratamiento con ASG cause un aumento significativo del riesgo cardiovascular, además afirma que las cifras de mortalidad cardiovascular están

significativamente aumentadas entre los pacientes tratados con APG(4). Probablemente debido a que los pacientes tratados con APG suelen tener prescritas mayores dosis del fármaco y a que la media de edad entre ellos suele ser mayor.

Las muertes repentinas de origen cardiaco están asociadas según múltiples autores al tratamiento con fármacos antipsicóticos(29,30) y los resultados han demostrado que este aumento de mortalidad es dosis-dependiente. En cuanto al alargamiento del intervalo QT la gran mayoría de los autores coinciden en que los fármacos APG de baja potencia tienen un mayor riesgo de producir efectos sobre este, y vuelven a sugerir que puede ser debido al efecto dosis- dependiente(21).

En contraposición está el estudio realizado por Ramos-Ríos et al.(29) que sugiere que el efecto del tipo de antipsicótico no es tan evidente, y lo asocia a factores genéticos, metabólicos... Sin embargo los resultados de dicho estudio no son concluyentes, ya que la polifarmacia entre la población estudiada es alta y además la muestra de pacientes tratados con antipsicóticos de alto riesgo era pequeña.

## **9. Conclusiones**

Actualmente los antipsicóticos son los fármacos más efectivos en el tratamiento de los síntomas de la esquizofrenia. Se ha demostrado que los ASG mejoran la calidad de vida de los pacientes esquizofrénicos, probablemente debido a la disminución de síntomas extrapiramidales y una mayor efectividad en el tratamiento de síntomas negativos y cognitivos, aumentando el funcionamiento social del paciente.

Los resultados de la revisión confirman que el tratamiento con ASG en pacientes con esquizofrenia, modifica la morbimortalidad por enfermedad cardiovascular.

En especial, la olanzapina y la clozapina se las ha relacionado de forma directa con un mayor aumento de peso, diabetes y dislipemia. Principales factores de riesgo a desarrollar el conocido SM, siendo éste a su vez, considerado como el mayor factor de riesgo de desarrollar un trastorno cardiovascular.

Además aunque en menor medida, los resultados apuntan que el tratamiento con clozapina se relaciona de forma directa con el desarrollo de una miocarditis (dosis

dependiente) pudiendo finalizar causando una cardiomiopatía. Sin embargo, en cuanto a la aparición de trastornos en la conductividad y de arritmias fatales, los resultados difieren y apuntan que los fármacos más relacionados han sido los APG.

Los trastornos metabólicos y los factores de riesgo cardiovascular, están presentes incluso antes del primer episodio de la enfermedad en los pacientes afectados por la esquizofrenia. Se ha demostrado que factores de riesgo como el sedentarismo, sobrepeso y obesidad a causa de una dieta inadecuada y el tabaquismo tienen una alta prevalencia entre esta población, añadiéndosele a estos otros factores como la edad, el género y la herencia genética.

Atendiendo a los resultados obtenidos, los profesionales deben entender los riesgos que este tratamiento farmacológico conlleva, y poner en marcha el equipo multidisciplinar de forma temprana. Para poder realizar una correcta monitorización de los factores de riesgo de la población susceptible, y así evitar los trastornos derivados del tratamiento con antipsicóticos.

Es primordial la actuación sobre los hábitos tóxicos, en especial sobre el hábito tabáquico, el fomentar estilos de vida activos, una dieta equilibrada y el empoderamiento del paciente y la familia sobre los riesgos y beneficios del tratamiento lo que puede ayudar a reducir los efectos adversos de los fármacos antipsicóticos y una mayor adherencia al tratamiento por parte del paciente.

El tratamiento con antipsicóticos es la única terapia efectiva y se ha demostrado que ambos tipos de antipsicóticos (APG/ASG) suponen un riesgo para el paciente.

Todos los resultados obtenidos sugieren que debemos ser cautelosos a la hora de estimar el riesgo cardiovascular de un colectivo con tantas variables como son los pacientes con esquizofrenia, y ser conscientes de que tales trastornos son el resultado de una compleja combinación de factores, en la que los fármacos juegan un papel importante como factor de riesgo cardiovascular, pero por si solos, no se pueden considerar como la causa de origen.

## **Agradecimientos:**

Durante la realización de este proyecto ha habido buenos y malos momentos. Quiero mostrar mi más sincera gratitud a todas esas personas que han estado a mi lado y han depositado su confianza en mí.

Aunque han sido muchas las personas que con su “granito de arena”, directa o indirectamente han formado parte de este trabajo, compañeros de trabajo y estudios, profesores, familiares y amigos, me gustaría mentar algunas sin las cuales este trabajo no hubiera sido posible.

Gracias a Jordi Pericàs, mi tutor, por guiarme y tener siempre la puerta abierta para resolverme mis dudas.

A mis compañeros del equipo de psiquiatría del hospital de Manacor, por enseñarme a valorar la importancia de nuestro trabajo en salud mental, y lo mucho que nos queda por hacer.

Por último, quisiera agradecer a toda mi familia su apoyo. En especial a Óscar, por estar ahí día a día, dándome cariño y comprensión. A mi madre, por creer en mí desde un principio. Sin el apoyo incondicional de todos ellos, mi carrera no habría sido posible. Muchas gracias por todo.

Mariona Company

## 10. Bibliografía:

1. G PR, A CP, Orellana X, A KR, G CL. Alteraciones metabólicas asociadas al uso de terapia antipsicótica. 2009;106–14.
2. Casey BG. Antipsychotic drug therapy : proceed with caution. 2012;18(8):20–5.
3. Castillo Sánchez M, Fàbregas Ecurriola M, Bergè Baquero D, Goday Arno A, Vallès Callol JA. Psicosis, riesgo cardiovascular y mortalidad asociada: ¿Vamos por el buen camino? Clin e Investig en Arterioscler. 2014;26(1):23–32.
4. Bushe CJ, Taylor M, Haukka J. Mortality in schizophrenia: a measurable clinical endpoint. J Psychopharmacol [Internet]. 2010;24(4 Suppl):17–25. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=2951589&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
5. Laursen TM, Munk-olsen T, Vestergaard M. Life expectancy and cardiovascular mortality in persons with schizophrenia. 2012;83–8.
6. Amorim E, Filho DC, Arandas FDS, De IR, Pondé E. Dislipidemias e antipsicóticos atípicos. 2006;
7. Sarandol a, Kirli S, Akkaya C, Ocak N, Eroz E, Sarandol E. Coronary artery disease risk factors in patients with schizophrenia: effects of short term antipsychotic treatment. J Psychopharmacol [Internet]. 2007;21(8):857–63. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17715203>
8. Hardy S, Gray R. Assessing cardiovascular risk in patients with severe mental illness. Nurs Stand [Internet]. 2012;26(45):41–8. Available from: <https://search.ebscohost.com/login.aspx?direct=true&db=cin20&AN=2011608833&site=ehost-live>
9. Raedler TJ. Cardiovascular aspects of antipsychotics. 2010;
10. Leitão-azevedo CL, Guimarães LR, Guerra M, Abreu B De, Gama CS, Lobato MI, et al. Increased dyslipidemia in schizophrenic outpatients using new generation antipsychotics Dislipidemia aumentada em pacientes esquizofrênicos ambulatoriais em uso de antipsicóticos de nova geração. 2006;28(4):301–4.

11. Ciranni MA, Kearney TE OK. Comparing acute toxicity.pdf. 2009;70(1):122–9.
12. Lieberman JA, Stroup ST, McEvoy JP, Swartz MS, Rosenheck RA, Perkins DO, et al. Effectiveness of Antipsychotic Drugs in Patients with chronic schizophrenia. *N Engl J Med* [Internet]. 2005;368(19):1771–80. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23656642>
13. Gilca M, Piriou G, Gaman L, Delia C, Iosif L, Atanasiu V, et al. A study of antioxidant activity in patients with schizophrenia taking atypical antipsychotics. *Psychopharmacology (Berl)*. 2014;231(24):4703–10.
14. Briggs A, Wild D, Lees M, Reaney M, Dursun S, Parry D, et al. Impact of schizophrenia and schizophrenia treatment-related adverse events on quality of life : direct utility elicitation. 2008;9:1–9.
15. Sm S, Mignon L, Jm M. Clinical overview Which comes first : atypical antipsychotic treatment or cardiometabolic risk ? 2009;171–9.
16. Scigliano G, Ronchetti G. Antipsychotic-induced metabolic and cardiovascular side effects in schizophrenia: A novel mechanistic hypothesis. *CNS Drugs*. 2013;27(4):249–57.
17. Attux C, Quintana MI, Chaves AC. Weight gain , dyslipidemia and altered parameters for metabolic syndrome on first episode psychotic patients after six-month follow-up Ganho de peso , dislipidemia e parâmetros alterados para síndrome metabólica em pacientes de primeiro episódio psicótico. 2007;29(55 11):346–9.
18. Mitchell AJ, Vancampfort D, De Herdt A, Yu W, De Hert M. Is the prevalence of metabolic syndrome and metabolic abnormalities increased in early schizophrenia? a comparative meta-analysis of first episode, untreated and treated patients. *Schizophr Bull*. 2012;39(2):295–305.
19. Jin H, Folsom D, Sasaki A, Mudaliar S, Torres M, Golshan S, et al. Increased Framingham 10-year risk of Coronary Heart Disease in middle aged and older patients with psychotic symptoms. 2012;125(858):295–9.
20. Falissard B, Mauri M, Shaw K, Wetterling T, Doble A, Giudicelli A, et al. The METEOR study. *Int Clin Psychopharmacol* [Internet]. 2011;26(6):291–302. Available from: <http://content.wkhealth.com/linkback/openurl?sid=WKPTLP:landingpage&an=00004850-2011111000-00001\papers2://publication/doi/10.1097/YIC.0b013e32834a5bf6>

21. Beach SR, Celano CM, Noseworthy PA, Januzzi JL, Huffman JC. QTc Prolongation, Torsades de Pointes, and Psychotropic Medications. *Psychosomatics* [Internet]. Elsevier Inc.; 2013;54(1):1–13. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.psych.2012.11.001>
22. C.L.Leitao-Acevedo, L.R. Guimaraes MIL, Abreu. PB. Weight gain and metabolic disorders in schizophrenia. *Rev Psiq Clín.* 2007;29(4):346–9.
23. Elkis H, Gama C, Suplicy H, Tambascia M, Bressan R, Lyra R, et al. Consenso Brasileiro sobre antipsicóticos de segunda geração e distúrbios metabólicos Brazilian Consensus on second-generation antipsychotics and metabolic disorders. 2008;30(1):77–85.
24. Bobes J, Arango C, Aranda P, Carmena R, Garcia-Garcia M, Rejas J. Cardiovascular and metabolic risk in outpatients with schizophrenia treated with antipsychotics: Results of the CLAMORS Study. *Schizophr Res.* 2007;90(1-3):162–73.
25. Correll CU, Robinson DG, Schooler NR, Brunette MF, Mueser KT, Rosenheck RA, et al. Cardiometabolic Risk in Patients With First-Episode Schizophrenia Spectrum Disorders. *JAMA Psychiatry* [Internet]. 2014;71(12):1350. Available from: <http://archpsyc.jamanetwork.com/article.aspx?doi=10.1001/jamapsychiatry.2014.1314>
26. Mitchell AJ, Vancampfort D, Sweers K, Van Winkel R, Yu W, De Hert M. Prevalence of metabolic syndrome and metabolic abnormalities in schizophrenia and related disorders-a systematic review and meta-analysis. *Schizophr Bull.* 2011;39(2):306–18.
27. Kelly DL, Pharm D, McMahon RP, Liu F, Love RC, Wehring H, et al. Cardiovascular Disease Mortality in Chronic Schizophrenia Patients Treated with Clozapine. *J Clin Psychiatry.* 2010;71(3):304–11.
28. Dieset I, Hope S, Ueland T, Bjella T, Agartz I, Melle I, et al. Cardiovascular risk factors during second generation antipsychotic treatment are associated with increased C-reactive protein. *Schizophr Res* [Internet]. Elsevier B.V.; 2012;140(1-3):169–74. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.schres.2012.06.040>
29. Ramos-ríos R, Arrojo-romero M, Paz-silva E, Carballal-calvo F, Bouzón-barreiro JL, Seoane-prado J, et al. QTc interval in a sample of long-term schizophrenia inpatients. *Schizophr Res* [Internet]. Elsevier B.V.; 2010;116(1):35–43. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.schres.2009.09.041>
30. Ozeki Y, Fujii K, Kurimoto N, Yamada N, Okawa M, Aoki T, et al. QTc prolongation and antipsychotic medications in a sample of 1017 patients with schizophrenia. *Prog Neuro-*

Psychopharmacology Biol Psychiatry [Internet]. Elsevier Inc.; 2010;34(2):401–5.

Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.pnpbp.2010.01.008>

31. I.Espiño, P. Varela-Casal AA. Miocarditis por clozapina. 2010;37(4):99–102.
32. Hatton JL, Bhat PK, Gandhi S. Clozapine-induced myocarditis: recognizing a potentially fatal adverse reaction. Tex Heart Inst J [Internet]. 2015;42(2):155–7. Available from: <http://www.scopus.com/inward/record.url?eid=2-s2.0-84927941276&partnerID=tZOtx3y1>

## Anexo 1.1.

BASES DE DATOS		Cinahl	
Combinación 1: R1 + R3 + R4		Resultados: 4	Límites: Texto completo
Considerados interesantes: 2 Guardados en gestor bibliográfico y disponibles: 0			
Combinación 2: R2 + R3 + R4		Resultados: 7	Límites: Texto completo
Considerados interesantes: 7 Guardados en gestor bibliográfico y disponibles: 2			
Autor	Año	Título	
J.A. Lieberman, M.D, et al.	2005	Effectiveness of Antipsychotic Drugs in Patients with chronic Schizophrenia.	
B. Casey.	2012	Antipsychotic drug therapy: proceed with caution.	
Combinación 3: R2 + R3 + S1		Resultados: 15	Límites: Texto completo
Considerados interesantes: 7 Guardados en gestor bibliográfico y disponibles: 1			
Autor	Año	Título	
S. Hardy, R. Gray.	2012	Assessing cardiovascular risk in patients with severe mental illness.	
Combinación 4: R2 + R4 + S4		Resultados: 7	Límites: - Texto completo.
Considerados interesantes: 1. Guardados en gestor bibliográfico y disponibles: 0.			

## Anexo 1.2.

BASES DE DATOS		BVS	
Combinación 3: R2 + R3 + R4		Resultados: 12	Límites: - Texto completo.
Considerados interesantes: 12 Artículos no disponibles: 3 Artículos repetidos: 1 Guardados en gestor bibliográfico y disponibles: 2			
Autor	Año	Título	
S.M. Stahl, L. Mignon, J.M. Meyer.	2009	Which comes first: atypical antipsychotic treatment or cardiometabolic risk?	
M. Castillo, M. Fàbregas, D. Bergè, A. Goday, J.A. Vallès.	2014	Psicosis, riesgo cardiovascular y mortalidad asociada. ¿Vamos por buen camino?	
Combinación 2: R2+ R4 + S3		Resultados: 4	Límites: - Texto completo.
Considerados interesantes: 1 Guardados en gestor bibliográfico y disponibles: 0			

### Anexo 1.3.

BASES DE DATOS		Lilacs
Combinación 1: R2 + R3 + R4		Resultados: 9 Límites: No.
Considerados interesantes: 9 Guardados en gestor bibliográfico y disponibles: 5		
Autor	Año	Título
C. Leitao, L. Rejane, M. Guerra et al.	2006	Increased dislipemia in schizophrenic outpatients using new generation antipsychotics.
E. Amorin, D. Filho, F. Arandas et al.	2006	Dislipemias e antipsicóticos atípicos.
C.L.Leitao-Acevedo, L.R. Guimaraes, M.I. Lobato,P. Belmonte-de Abreu.	2007	Ganho de peso e alterações metabólicas em esquizofrenia.
H. Elkis, C. Gama, H. Suplicy et al.	2008	Consenso Brasileiro sobre antipsicóticos de segunda geração e distúrbios metabólicos.
P. Rofas, C. Poblete, X. Orellana et al	2009	Alteraciones metabólicas asociadas al uso de la terapia antipsicótica.

## Anexo 1.4.

BASES DE DATOS		PubMed
Combinación 1: R2 + R3 + R4		Resultados: 235  Límites: - Últimos 10 años. - Mayores de 19 años. - Humanos.
Considerados interesantes: 20 Artículos repetidos: 7 Guardados en gestor bibliográfico y disponibles: 12		
Autor	Año	Título
A. Sarandol, S. Kirly, C. Akkaya et al.	2007	Coronary artery disease risk factors in patients with schizophrenia: effects of short term antipsychotic treatment.
R.Ramón, M. Arrojo, E. Paz, F. Carballal et al.	2010	QTc interval in a sample of long term squizophrenia inpatients.
Y. Ozeki, K. Fujii, N. Kurimoto et al.	2010	QTc prolongation and antipsychotic medications in a simple of 1017 patients with schizophrenia.
B. Falissard, M. Mauri, T. Wetterling, M. Hert.	2011	The Meteor study: Frequency of metabolic disorders in patients with schizophrenia Focus on first and second generation and level of risk of antipsychotic drugs.
A. Mitchell, D.Vancampfort, K.Sweers, R.Winkel, W.Yu, M.Hert.	2011	Prevalence of Metabolic Syndrome and Metabolic Abnormalities in Schizophrenia and Related Disorders.
I. Dieset, S. Hope, T. Ueland et al.	2012	Cardiovascular risk factors during second generation antipsychotic treatment are associated with increased C-reactive protein.
A. Mitchell, D.Vancampfort, K.Sweers, R.Winkel, W.Yu, M.Hert.	2012	Is the Prevalence of Metabolic Syndrome and Metabolic Abnormalities Increased in Early Schizophrenia?
S.R. Beach, M.D., C.M. Celano et al.	2013	QTc Prolongation, Torsade de Pointes, and Psychotropic Medications.
G. Scigliano, G. Ronchetti.	2013	Antipsychotic- Induced Metabolic and Cardiovascular Side effects in Schizophrenia: A Novel Mechanistic Hypothesis.
S. Lin, C. Chen, H.Tsang et al.	2014	Association Between Antipsychotic Use and Risk of Acute Myocardial Infarction.
M. Gilca, G. Piri, L. Gaman, C. Delia, L. Iosif, V. Atanasiu, I. Stoian.	2014	A study of antioxidant activity in patients with schizophrenia taking atypical antipsychotics.
J. Hatton, P. Bhat, S. Gandhi.	2015	Clozapine-Induced Myocarditis: Recognizing a Potentially Fatal Adverse Reaction

Combinación 2: R1 + R3 + R4/S4		Resultados: 53	Límites: - Últimos 10 años.
Considerados interesantes: 21 Guardados en gestor bibliográfico y disponibles: 7 No disponibles: 2 Excluidos por idioma: 2.			
Autor	Año	Título	
C.Attux, M.I.Quintana, A.C.Chaves.	2007	Weight gain, dislipemia and altered parameters for metabolic syndrome on first episode psychotic patients after a six- months follow up.	
Ciranni M.A, Kearney T.E, Olson KR.	2009	Comparing acute toxicity of first- and second-generation antipsychotic drugs: a 10-year, retrospective cohort study.	
C. Bushe, M. Taylor, J.Haukka.	2010	Mortality in schizophrenia: a measurable endpoint.	
T. Raetler.	2010	Cardiovascular aspects of antipsychotics.	
H.Jin, D.Folsom, A.Sasaki et al.	2012	Increased Framingham 10-years risk of Coronary Heart Disease in middle aged and older patients with psychotic symptoms.	
T. Laursen T. Munk- Olsen, M. Vestergaard.	2012	Life expectancy and cardiovascular mortality in persons with schizophrenia.	
A. Manuscript.	2013	Cardiovascular Disease Mortality in Chronic Schizophrenia Patients Treated with Clozapine.	

Combinación 3: R2+R3/S5+R4+S3		Resultados: 94	Límites: - Últimos 10 años. - Mayores de 19 años.
Considerados interesantes: 4 Guardados en gestor bibliográfico y disponibles: 1			
Autor	Año	Título	
A. Briggs, D. Wild, M. Lees, M. Reaney, et al.	2008	Impact of schizophrenia and schizophrenia treatment-related adverse events on quality of life: direct utility elicitation.	
Combinación 4: R2+R3+R4+S2		Resultados: 139	Límites: - 10 años. - Mayores de 19 años.
Considerados interesantes: 8 Artículos repetidos: 5 Guardados en gestor bibliográfico y disponibles: 0			

AUTOR / AÑO	OBJETIVOS	TIPO DE DOCUMENTO	PRINCIPALES HALLAZGOS O CONCLUSIONES
E. Amarin et al .2006.	Revisar la asociación entre uso de antipsicóticos atípicos y el desarrollo de dislipemia en pacientes con esquizofrenia.	Revisión	<i>Es fundamental que los psiquiatras tomen una postura proactiva para la detección de dislipemia u otros trastornos metabólicos. La interacción multidisciplinaria en el manejo y la identificación de disfunciones metabólicas es de vital importancia.</i>
C. Attux et al. 2007.	Evaluar el peso y los parámetros metabólicos en pacientes ambulatorios con un primer episodio psicóticos, desde el inicio, mediante un programa de seguimiento de seis meses, el “First Episode Psychosis Program”.	Observacional	<i>Los individuos tratados con antipsicóticos, en un corto periodo de tiempo sufren un aumento de peso significativo y desarrollan importantes trastornos metabólicos. Los servicios sanitarios tienen que adoptar medidas profilácticas para prevenir el aumento de peso y los trastornos metabólicos.</i>
S.R. Beach et al. 2013.	<i>Discutir la naturaleza y la medición del intervalo QT, describir la “Torsade de Pointes” y sus consecuencias y resumir los factores de riesgo no farmacológicos relacionados con la misma. Además, profundizar en la relación entre la toma de fármacos psicotrópicos, especialmente antipsicóticos y ciertos antidepresivos y el alargamiento del intervalo QT.</i>	Revisión no sistemática	<i>La mayoría de pacientes con la necesidad de tratamiento con antipsicóticos, presentan algunos factores de riesgo para padecer alargamiento del intervalo QTc, y deben ser considerados de bajo riesgo como desencadenantes de la “Torsade de Pointes”. La monitorización de pacientes que reciben medicación psiquiátrica, debe ser determinada individualmente, basándose en los agentes prescritos y los factores de riesgo adicionales a desarrollar una TdP.</i>
J. Bobes et al. 2007.	Usar la metodología adecuada para evaluar la prevalencia de factores de riesgo cardiovascular, enfermedad cardiovascular y muerte por enfermedad cardiovascular, en pacientes con esquizofrenia tratados con los antipsicóticos más comúnmente usados.	Estudio transversal retrospectivo.	<i>Los resultados sugieren que el esfuerzo para prevenir las enfermedades cardiovasculares y el riesgo cardiovascular en pacientes con esquizofrenia debe ir más allá del peso corporal, e incluir factores como el tabaquismo, dislipemia y los efectos cardiovasculares del tratamiento con antipsicóticos, haciendo uso de una monitorización y seguimiento adecuados.</i>
A. Briggs et al. 2008.	Examinar el impacto de la esquizofrenia, el tratamiento y los efectos adversos derivados del mismo, en la calidad de vida desde la perspectiva de los pacientes con esquizofrenia.	Retrospectivo.	<i>Los elementos asociados a la esquizofrenia y al propio tratamiento, pueden llevar a cabo un detrimento significativo en la calidad de vida del paciente, con recidivas, que pueden llevar a sufrir un impacto más negativo.</i>

C. Bushe et al. 2010.	Evaluar cuál es la tendencia actual de tasa de mortalidad entre pacientes esquizofrénicos, respecto a la población general. Cuáles son las causas actuales de mortalidad en esquizofrenia y si existen cambios en la etiología. Conocer los efectos relacionados con la muerte que tienen los fármacos antipsicóticos.	Revisión sistemática.	<i>Las cifras por muerte cardiovascular podrían ser disminuidas haciendo programas “screening” para detectar la población de riesgo, de forma conjunta con intervenciones médicas y farmacológicas como estatinas, antihipertensivos y fármacos para reducir la glucemia, los cuales son altamente infrautilizados en los pacientes con esquizofrenia.</i>
B. Casey 2012.	Capacitar al lector para : - Describir las bases biológicas subyacentes de la esquizofrenia. - Describir los mecanismos de acción de los principales antipsicóticos. - Discutir los efectos adversos asociados con los antipsicóticos (APG/ASG).	Curso desarrollo profesional	<i>Los antipsicóticos son el fármaco indicado en el tratamiento de la esquizofrenia y trastornos relacionados. Tanto los “Típicos” como los “Atípicos”, están asociados con efectos adversos que ponen en riesgo al paciente. El equipo de enfermería que atiende a esta población debe tener en cuenta los riesgos asociados del tratamiento, permanecer vigilante y monitorizar los potenciales efectos. La educación sobre los riesgos al paciente y familia es fundamental.</i>
M. Castillo et al. 2014.	Analizar los distintos aspectos relacionados con el riesgo cardiovascular y la mortalidad secundaria en los pacientes con trastornos psicóticos y el papel de los fármacos antipsicóticos.	Revisión	<i>Existen varios condicionantes que podrían contribuir a aumentar el exceso de morbimortalidad cardiovascular tales como, comportamentales, vulnerabilidad intrínseca de la psicosis, Iatrogenia de los fármacos antipsicóticos, infra prevención, infra diagnóstico e infra tratamiento de la enfermedad cardiovascular.</i>
M.A. Ciranni et al. 2009.	Estudiar la seguridad de los antipsicóticos de segunda generación durante una intoxicación aguda del fármaco, comparándolos con los de primera generación.	Cohorte retrospectivo.	<i>Los antipsicóticos de segunda generación no parecen ser más seguros en situaciones de intoxicación aguda que los de primera. Mientras que los síntomas neuromusculares aparecen menos frecuentemente con ASG, comparándolos con los APG, en relación a la depresión del SNC puede ser más peligrosa una sobredosis.</i>
C. Correll et al. 2014.	Evaluar el riesgo cardiometabólico en un primer episodio de trastorno del espectro esquizofrénico, y su relación con la duración del tratamiento antipsicótico, tipo, sexo y la raza u origen étnico.	Ensayo aleatorizado	<i>En pacientes con un primer episodio, los factores de riesgo cardiometabólicos parecen estar presentes de forma temprana, y probablemente relacionado con la enfermedad subyacente. La prevención e intervención temprana, y el uso de tratamientos con agentes de menor riesgo, el control rutinario de los efectos adversos causados por los antipsicóticos y las intervenciones para dejar de fumar, son necesarias desde las fases más tempranas de la enfermedad.</i>

I. Dieset et al. 2012.	Conocer la relación entre los factores de riesgo cardiovascular y la inflamación, y si los antipsicóticos de segunda generación interactúan.	Estudio transversal	<p><i>Muchos factores de riesgo cardiovascular están asociados a niveles de marcadores inflamatorios altos en pacientes jóvenes y con enfermedad mental grave.</i></p> <p><i>La interacción entre los antipsicóticos de segunda generación y los factores de riesgo cardiovascular en los niveles de PCR puede indicar una inflamación específica derivada de los ASG, induce a obesidad e hiperglicemia.</i></p>
I. Espiño et al. 2008	Exponer la relación entre la clozapina y la miocarditis.	Carta al director	<p>Ante la sospecha del cuadro de miocarditis debe ser urgente la monitorización de la función cardíaca, valoración de síntomas clínicos de compromiso de la función cardíaca (palpitaciones, dolor torácico, disnea), signos de respuesta autoinmune (fiebre, leucocitosis, eosinofilia), signos directos de daño miocárdico (elevación de CK, LDH, AST) y signos de disfunción cardíaca.</p>
H. Elkis et al. 2008.	Discutir los aspectos actuales del tratamiento con antipsicóticos, considerando el perfil de efectos adversos que incluye: aumento de peso, dislipemia, diabetes y síndrome metabólico.	Consenso	<p><i>Una evaluación periódica de los efectos adversos metabólicos en pacientes tratados con antipsicóticos es necesaria, en especial los tratados con los de segunda generación.</i></p> <p><i>El equilibrio entre eficacia y tolerabilidad debe ser cuidadosamente considerado en todas las etapas.</i></p>
B. Falissard et al. 2011.	Estimar la prevalencia de trastornos metabólicos y de la hipertensión en pacientes con esquizofrenia y comparar la prevalencia entre los tratados con antipsicóticos de primera generación y los tratados con los de segunda generación.	Estudio transversal.	<p><i>La frecuencia de diabetes, dislipemia, obesidad, síndrome metabólico e hipertensión es relativamente alta entre los pacientes esquizofrénicos tratados con antipsicóticos.</i></p> <p><i>El estudio no pudo confirmar que los antipsicóticos de segunda generación estuvieran asociados a una mayor frecuencia de estos trastornos, exceptuando el peso, el cual es mucho más frecuente en los tratados con estos.</i></p>
M. Gilca et al. 2014.	Investigar la actividad antioxidante de la paraoxonasa y evaluar el perfil de los lípidos como factor de riesgo cardiovascular en pacientes con esquizofrenia bajo la clozapina a largo plazo o risperidona.	Estudio prospectivo del tratamiento	<p><i>En pacientes con esquizofrenia, el tratamiento con clozapina o risperidona, tiene efecto en la actividad de la paraoxonasa. Los resultados sugieren que estos pacientes pueden presentar un mayor riesgo de padecer trastornos metabólicos y enfermedad cardiovascular, derivado de la actividad reducida de la PON (DHC), TEAC y GAP.</i></p>

S. Hardy et al. 2012.	Ayudar al personal de enfermería de atención primaria y secundaria, que estén en contacto con pacientes con trastorno mental grave, a realizar un buen “ <i>screening</i> ” de los factores de riesgo cardiovascular de sus pacientes.	Guía de práctica clínica	<i>En atención primaria es necesario un cambio en cuanto a la prestación de servicios para disponer de suficiente tiempo para realizar programas “screening” de riesgo cardiovascular. Además, es indispensable formar al equipo médico y a los profesionales de enfermería en cuanto a los cuidados de los pacientes con trastorno mental grave. En atención especializada se debe animar al personal de enfermería a alcanzar todas las habilidades necesarias para evaluar y responder a toda la gama de necesidades de salud del paciente con trastorno mental grave con el fin de mejorar el bienestar físico de los pacientes. También debe servir de enlace entre atención primaria y secundaria.</i>
J. Hatton et al. 2015.	Clarificar la prevalencia de síndrome metabólico en esquizofrenia y trastornos relacionados, identificar la prevalencia de factores de riesgo individuales en los monitorizados de forma sistemática, examinar cuál de los factores de riesgo síndrome metabólico, serían útiles completos a nivel de estudio.	Reporte de un caso	<i>El meta análisis demuestra que los factores de riesgo de síndrome metabólico son altos entre pacientes con esquizofrenia. Los psiquiatras deben ser conscientes de los potenciales riesgos metabólicos del tratamiento con antipsicóticos y, evaluar su riesgo/beneficio al prescribirlos. Se debe incentivar y ofrecer desde el curso temprano de la enfermedad, actividades que promuevan estilos de vida saludables, para prevenir complicaciones derivadas.</i>
H. Jin et al. 2012.	Comparar el riesgo coronario a los 10 años de Framingham, entre la población de mediana edad con síntomas psicóticos y la población general.	Estudio observacional	<i>Entre individuos de mediana edad y mayores, se ve el riesgo coronario a los 10 años de Framingham significativamente aumentado. El desarrollo de medidas de prevención e intervención para disminuir los diferentes componentes de riesgo en estos pacientes, puede suponer un importante avance para disminuir la mortalidad.</i>
D.L. Kelly et al. 2013.	Determinar si la el tratamiento con clozapina está relacionado con un aumento del riesgo y mortalidad cardiovascular en pacientes con esquizofrenia crónica, comparándolos con pacientes nunca expuestos a este tratamiento.	Estudio retrospectivo	<i>El estudio no quita importancia de limitar el aumento de peso y los trastornos metabólicos, sugiere que el cambiar de antipsicóticos no debería de ser la prioridad, y que el perfil riesgo/beneficio de la clozapina debe ser evaluado. Se debe reforzar la actuación sobre la dieta, tabaquismo, sedentarismo..., además de actuar a nivel del sistema de salud.</i>

T. Laursen et al. 2012.	Evaluar el impacto de la enfermedad cardiovascular en la disminución de la esperanza de vida y mortalidad de los pacientes con esquizofrenia.	Revisión	<i>La evidencia demuestra que las personas con esquizofrenia tienen una menor esperanza de vida, y que no ha mejorado en las últimas décadas como en la población general. Estos pacientes constituyen un grupo vulnerable, que necesita más atención. Es necesario valorar el por qué son más vulnerables a padecer enfermedades físicas y qué podemos hacer para mejorar su esperanza de vida.</i>
C. Leitao et al.2006.	Verificar si los antipsicóticos de segunda generación están asociados a mayores niveles de glucosa y lípidos, independientemente de la edad y el sexo, en pacientes atendidos en un programa de Esquizofrenia y demencia (Hospital de clínicas de porto Alegre).	Estudio transversal	<i>Las altas cifras encontradas entre los pacientes esquizofrénicos, demuestra la necesidad de desarrollar un acercamiento multidisciplinar con el fin la DM y el riesgo cardiovascular.</i>
C.L.Leitao-Acevedo et al. 2007.	Identificar frecuencia y tipo de alteraciones metabólicas en personas diagnosticadas con esquizofrenia, antes y después del uso de diferentes antipsicóticos, y sintetizar las medidas preventivas y paliativas adecuadas para reducir estos efectos desfavorables.	Revisión.	<i>Es preciso un seguimiento activo de los pacientes menores tratados con drogas antipsicóticas.</i>
J.A. Lieberman et al. 2005.	Comparar el tratamiento con Olanzapina, perfenazina, quetiapina, risperidona y ziprasidona. Y así delinear las diferencias en la eficacia general de estos tratamientos.	Estudio transversal	La mayoría de los pacientes en cada grupo, no continuaron con el tratamiento. Ya sea por: ineficacia, intolerancia a los efectos adversos u otras razones. El fármaco con mayores cifras de abandono fue la olanzapina, y la eficacia del antipsicótico convencional, la perfenazina, parece similar a la de la quetiapina, risperidona y la ziprasidona. La olanzapina estuvo asociada a un mayor aumento de peso, perfil lipídico y glucemia.
A. Mitchell et al. 2011.	Clarificar el ratio de prevalencia de Síndrome Metabólico en pacientes con esquizofrenia y trastornos relacionados.	Revisión sistemática.	<i>Los pacientes con esquizofrenia tienen alta prevalencia de Síndrome Metabólico. Los psiquiatras tienen que estar atentos de los riesgos que conlleva la medicación, y evaluar el riesgo/beneficio al escoger el antipsicótico. Los profesionales de psiquiatría deben intervenir y promover estilos de vida saludables, en fase temprana del tratamiento, para poder prevenir efectos metabólicos serios.</i>

A. Mitchell et al. 2013.	Descubrir qué complicaciones metabólicas están ya presentes en un primer episodio de esquizofrenia, aún sin medicar. Comparándolos con pacientes con la enfermedad ya establecida, en tratamiento con antipsicóticos.	Meta análisis comparativo	<p><i>El riesgo cardiovascular de los pacientes en fase temprana de esquizofrenia, es significativamente menor que los pacientes crónicos con tratamiento instaurado.</i></p> <p><i>Los clínicos tienen que focalizar sus esfuerzos en la prevención del riesgo cardiometabólico, porque una vez instaurado, reducirlo es mucho más difícil de lograr, ya sea a través de intervención en la conducta como mediante fármacos.</i></p>
Y. Ozeki et al. 2010	Investigar el riesgo del alargamiento de intervalo QTc dentro de un amplio rango de antipsicóticos y dosis.	Estudio observacional	<p><i>Dentro del rango de los antipsicóticos evaluados, los resultados sugieren que los antipsicóticos de segunda generación son menos propensos a producir el alargamiento del intervalo QTc, lo que puede ser útil en el momento de escoger el tipo de fármaco a prescribir.</i></p>
T. Raetler 2010.	La relación entre el tratamiento con antipsicóticos y la enfermedad cardiovascular.	Revisión.	<p><i>Perfiles de riesgo de riesgo de enfermedad cardiovascular, se establecen de forma temprana.</i></p> <p><i>La esquizofrenia en si puede aumentar el riesgo a padecer enfermedad cardiovascular.</i></p> <p><i>Dadas las claras diferencias en el riesgo de síndrome metabólico entre los antipsicóticos individuales, parece razonable utilizar antipsicóticos con perfiles metabólicos más benignos como tratamiento de primera línea.</i></p>

R. Ramos et al. 2010.	Determinar la prevalencia de la prolongación del intervalo QTc y explorar las variables demográficas, los parámetros metabólicos y los tratamientos prescritos relacionados con el alargamiento de QTc.	Estudio transversal.	<i>Las muertes súbitas inesperadas han aumentado en la esquizofrenia. Los antipsicóticos de primera generación están más asociados a la muerte súbita. El síndrome metabólico puede contribuir a aumentar muertes inesperadas en los pacientes tratados con antipsicóticos.</i>
P. Rojas et al. 2009.	Presentar los antecedentes existentes en cuanto a los trastornos metabólicos vinculados al tratamiento de la esquizofrenia y otras patologías relacionadas, posible etiología y mecanismos fisiopatológicos, y las recomendaciones actuales sobre su prevención y tratamiento.	Revisión	<i>En cuanto al manejo farmacológico se propone que, en aquellos pacientes que desarrollen sobre peso y obesidad, se evalúe el cambio de antipsicóticos como clozapina y olanzapina a otros con menor efecto sobre el peso y alteraciones metabólicas, siempre que las condiciones psiquiátricas del paciente lo permitan, recomendándose preferentemente el uso de ziprasidona y aripiprazol.</i>
A. Sarandol et al. 2007.	Investigar la actividad de la paraoxonasa y otros parámetros como la homocisteína, la PCR relacionada con el riesgo cardiovascular.	Ensayo aleatorizado	<i>Los pacientes con esquizofrenia pueden padecer un aumento del riesgo cardiovascular derivado de la actividad reducida de la paraoxonasa. De cualquier forma otros niveles como la PCR o la homocisteína no sufrieron ningún cambio.</i>
G. Scigliano et al. 2013.	Conocer la relación entre los factores de riesgo cardiovascular y la inflamación, y si los antipsicóticos de segunda generación interactúan.	Opinión	<i>Muchos factores cerebrales y periféricos se ven envueltos en los efectos metabólicos y cardiovasculares de los antipsicóticos. Sugieren que la levodopa puede prevenir estos efectos adversos. Afirmando que la sugerencia es atractiva a la vez que fácilmente comprobable.</i>
S.M. Stahl et al 2009.	Proporcionar una visión general sobre la base farmacológica, del riesgo cardiometabólico inducido por los fármacos antipsicóticos, en pacientes con enfermedades mentales graves. Proponer hipótesis para explicar estos riesgos, y dar consejos para la gestión de riesgo cardiometabólico durante el tratamiento con antipsicóticos.	Resumen clínico.	<i>A pesar de que el estilo de vida y los factores genéticos individuales pueden contribuir de forma independiente en el riesgo cardiometabólico, el tratamiento con antipsicóticos contribuye de forma importante en el riesgo cardiometabólico. Especialmente determinados fármacos.</i>

