

TRABAJO FINAL DE GRADO

GRADO EN MEDICINA

***Predisposición al desarrollo de síndrome metabólico en
pacientes con esquizofrenia tratados con antipsicóticos
atípicos por polimorfismos asociados a péptidos.***

AUTORA: ANA ESTELA VILLANUEVA CUEVAS

TUTOR: FRANCISCO E. OLUCHA-BORDONAU

FECHA DE LECTURA: Mayo 2019



FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD

UNIVERSITAT JAUME I

CASTELLÓN DE LA PLANA, MAYO 2019

1. ABREVIACIONES	4
2. HOJA DE EVALUACIÓN DEL TUTOR	6
1. RESUMEN	7
2. ABSTRACT	7
3. EXTENDED SUMMARY	8
Introduction	8
Objetives	8
Methods	8
Results	9
Discussion	9
Conclusions	10
4. INTRODUCCIÓN	11
4.1. ANTECEDENTES	11
4.1.1. La esquizofrenia	11
4.1.1.1. Hipótesis etiológicas	11
4.1.1.2. Comorbilidades	14
4.1.2. Antipsicóticos	14
4.1.3. El síndrome metabólico	16
4.1.4. Péptidos asociados a esquizofrenia y alteraciones metabólicas	20
4.2. HIPÓTESIS	22
4.3. OBJETIVO	22
4.4. JUSTIFICACIÓN DE LA INVESTIGACIÓN	22
4.5. PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN	23
5. MÉTODO	23
5.1. CRITERIOS DE SELECCIÓN DE LOS ESTUDIOS	23
5.2. MEDIDA DE RESULTADO	24
5.3. ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA	25
5.4. EXTRACCIÓN DE DATOS	27

5.5. EVALUACIÓN DE LA CALIDAD METODOLÓGICA Y SÍNTESIS DE LA EVIDENCIA CIENTÍFICA	27
5.6. ANÁLISIS Y SÍNTESIS	28
6. RESULTADOS	28
Sistema de señalización de leptina	28
Insulina	30
Genes inducidos por insulina	30
Metabolismo de esteroides	30
Factores neurotróficos	31
Hormonas hipotalámicas	31
7. DISCUSIÓN	31
8. CONCLUSIONES DE LOS AUTORES	36
9. BIBLIOGRAFÍA	37
8. ANEXOS	51
8.1. Anexo 1: Lista de ítems para revisión sistemática. PRISMA	51
8.2. Anexo 2: Tabla de artículos excluidos	53
8.2. Anexo 3: Escala SIGN para evaluar los niveles de evidencia y grados de recomendación	55
8.4. Anexo 4: Tabla comparativa de los resultados extraídos desde los artículos incluidos en la revisión	56
8.5. Anexo 5: Tabla con la variedad de polimorfismos estudiados en la revisión	61

1. ABREVIACIONES

5HT: serotonina

5HTR2C: Receptor 2C de serotonina

AACE: American Association of Clinical Endocrinologists

AAP: antipsicóticos atípicos (del inglés: atypical antipsychotics)

ADA: American Dabetic Association

AgRP: Péptido relacionado con el agoutí

APA: American Psychiatric Association

ATP III: National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III

AVP: Arginina-vasopresina

BDNF: Factor neurotrófico derivado del cerebro

CARP: Péptido relacionado con cocaína y anfetamina

CCK: Colecistoquinina

CR: Hormona liberadora de corticotropina

DBH: Dopamina- β -hidroxilasa

DSM: Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders

ECV: Enfermedad cardiovascular

GABA: Ácido γ -aminobutírico

GLP: Péptido similar al glucagón

HDL: Lipoproteínas de alta densidad

IDF: International Diabetes Federation

IGF: Factor de crecimiento insulínico

IMC: Índice de Masa Corporal

INS: Insulina

INSIG: Gen inducido por insulina

LDL: Lipoproteínas de baja densidad

LEP: Leptina

LEPR: Receptor de leptina

MC4R: Receptor 4 de la melanocortina

NPY: Neuropeptido Y

OMS: Organización Mundial de la Salud

OT: Oxitocina

SCAP: Proteína activadora de la escisión de la proteína de unión al elemento regulador de esterol

SM: Síndrome Metabólico

SREBF1/SREBP1: Factor/proteína 1 de transcripción de unión al elemento regulador de esterol

2. HOJA DE EVALUACIÓN DEL TUTOR



TRABAJO DE FIN DE GRADO (TFG) - MEDICINA

EL/LA PROFESOR/A TUTOR/A hace constar su **AUTORIZACIÓN** para la Defensa Pública del Trabajo de Fin de Grado y **CERTIFICA** que el/la estudiante lo ha desarrollado a lo largo de 6 créditos ECTS (150 horas)

TÍTULO del TFG:

Predisposición al desarrollo de síndrome metabólico en pacientes con esquizofrenia tratados con antipsicóticos atípicos por polimorfismos asociados a péptidos

ALUMNO/A: ANA ESTELA VILLANUEVA CUEVAS

DNI: 77202912-P

PROFESOR/A TUTOR/A:

FRANCISCO E. OLUCHA BORDONAU



Fdo (Tutor/a):

COTUTOR/A INTERNO/A (Sólo en casos en que el/la Tutor/a no sea profesor/a de la Titulación de Medicina):

Fdo (CoTutor/a interno):

1. RESUMEN

Introducción: El desarrollo de síndrome metabólico es un efecto secundario conocido en pacientes con esquizofrenia tratados con antipsicóticos atípicos. Los polimorfismos asociados a péptidos parecen estar relacionados. **Objetivo:** Determinar que polimorfismos podrían estar asociados a péptidos en el desarrollo de síndrome metabólico en pacientes con esquizofrenia tratados con antipsicóticos atípicos. **Método:** La búsqueda de artículos se realizó en *Pubmed-Medline* y *Cochrane controlled trials register*. Para analizar los resultados se desarrolló una tabla resumiendo la información encontrada y otra tabla en la que se incluyen todos los polimorfismos estudiados. **Resultados:** Se incluyeron 6 estudios transversales y 1 estudio de casos-controles. Las moléculas cuyos polimorfismos mostraron una asociación con el desarrollo de síndrome metabólico en pacientes con esquizofrenia tratados con antipsicóticos atípicos fueron: 5HTR2C, LEP, INSIG2, SREBF1 y MC4R. **Discusión:** A pesar de observarse una asociación estadísticamente significativa entre ciertos polimorfismos y el desarrollo de síndrome metabólico, no puede establecerse una relación de causalidad. **Conclusión:** Son necesarios estudios con mayor evidencia metodológica para establecer una relación causa-efecto entre polimorfismos y el desarrollo de síndrome metabólico en nuestra población de interés.

Keywords: Síndrome metabólico, polimorfismos, esquizofrenia, antipsicóticos atípicos.

2. ABSTRACT

Introduction: The development of metabolic syndrome is a known side effect in patients with schizophrenia treated with atypical antipsychotics. The polymorphisms associated with peptides seem to be related. **Objective:** To determine which peptidic polymorphisms could be related with the development of metabolic syndrome in schizophrenic patients treated with atypical antipsychotics. **Method:** The search for articles was carried out in *Pubmed-Medline* and *Cochrane controlled trials register*. To analyze the results, two tables were developed: one of them summarizing the information found and another table in which all the polymorphisms studied are included. **Results:** 6 cross-sectional studies and 1 case-control study were included. The molecules whose polymorphisms showed an association with the development of metabolic syndrome in patients with schizophrenia treated with atypical antipsychotics were: 5HTR2C, LEP, INSIG2, SREBF1 and MC4R. **Discussion:** In spite of observing a statistically significant association between certain polymorphisms of peptide molecules and the development of metabolic syndrome, a direct causal relationship cannot be assessed. **Conclusion:** Studies with greater methodological evidence are necessary to establish a cause-effect relationship between polymorphisms and development of metabolic syndrome in the studied population.

Keywords: Metabolic syndrome, polymorphisms, schizophrenia, atypical antipsychotics.

3. EXTENDED SUMMARY

Introduction

Schizophrenia is a chronic disease with a considerable global prevalence and significant economic impact. Patients affected must face the disease itself and also the accompanying illnesses and side effects of the medications. The side effects of the disease and the treatment may cause metabolic diseases resulting in high risk of death due to cardiovascular impairment. Atypical antipsychotics are the second generation of antipsychotics developed to treat schizophrenia. They are currently considered the first line of treatment for schizophrenia because of their safety and improvement of positive and negative symptoms. Nonetheless, it has been shown that one of its main side effects is the onset of metabolic alterations.

The metabolic syndrome is considered a set of alterations including mainly abdominal obesity, insulin resistance, dyslipidemia and high blood pressure. In addition, other comorbidities of the metabolic syndrome may course with the prothrombotic state, proinflammatory state, non-alcoholic fatty liver disease and reproductive disorders. Therefore, it seems that schizophrenia and treatment with atypical antipsychotics could predispose to the development of this syndrome.

Furthermore, we must add the role of peptide polymorphisms in this framework. These small mutations seem to be related in the onset of schizophrenia and metabolic syndrome. Polymorphisms that could be related to adverse effects of atypical antipsychotics have also been detected. This could indicate that certain polymorphisms of peptides have an important role in the development of metabolic syndrome in patients with schizophrenia treated with atypical antipsychotics.

Objetives

The aim of this review is to carry out a systematic bibliographical study to perform a critical analysis of the current literature. Our interest is to obtain evidence on the occurrence of a correlation between the metabolic syndrome and treatment with atypical antipsychotics based on the search for polymorphisms associated with peptides.

Methods

A research question was formulated according to the PICO technique: Do polymorphisms associated with peptides predispose to the development of metabolic syndrome in patients with schizophrenia treated with atypical antipsychotics?

From the ground question, a systematic search was carried out in *Medline-Pubmed* and *Cochrane controlled trials register* from December 3, 2018 to January 12, 2019.

Then, the studies of the initial search were revised through their titles and abstracts. After this first selection, the previously established inclusion and exclusion criteria were applied to the resulting studies. In order to capture all the information obtained from the included studies, two tables were build up: a table with all the information summarized and another table with all the polymorphisms studied.

Results

Finally, 7 articles were included: 6 cross-sectional studies and 1 case-control study. The molecules whose polymorphisms were studied were: serotonin receptor 2c (5HTR2C), leptin (LEP), leptin receptor (LEPR), insulin growth factor 1 and 2 (IGF1 and IGF2), insulin-induced gene 1 (INSIG1), Insulin-induced gene 2 (INSIG2), Sterol regulatory element-binding transcription factor 1 (SREBF1), SREBF1 cleavage activating protein (SCAP), brain-derived neurotrophic factor (BDNF) and melanocortin receptor 4 (MC4R).

The molecules whose polymorphisms showed a statistically significant association with the development of metabolic syndrome in patients with schizophrenia treated with atypical antipsychotics were: 5HTR2C, LEP, INSIG2, SREBF1 and MC4R.

Discussion

In general, a high prevalence of metabolic syndrome was observed in those patients treated with atypical antipsychotics. A statistically significant association was also observed in those displaying certain polymorphisms in 5HTR2C, LEP, INSIG2, SREBF1 and MC4R. Polymorphisms in LEPR, IGF1, IGF2, INSIG1, SCAP and BDNF did not show significant association. Despite this, some polymorphisms were studied in different articles with different results. This could be due to the differences in the populations studied and the associated prevalences of metabolic syndrome.

Regarding methodological quality, we must bear in mind that the analysis of polymorphisms of each molecule is limited, and the possibilities of different polymorphisms in each molecule are countless. In addition, the atypical antipsychotics to study varied in each included articles. The duration of treatment and the prevalence of metabolic syndrome in the populations were also different. All this implies the existence of numerous biases. Due to the methodological process followed in these studies, we can only affirm the existence of a high prevalence of these

mutations in schizophrenia patients and atypical antipsychotic treatment. We can not establish a cause-effect relationship.

Conclusions

Despite the results, there is not enough evidence to indicate a cause-effect relationship between polymorphisms and the metabolic syndrome under treatment with atypical antipsychotics. In spite of this, the results obtained can be used to develop new lines of research and/or advance in those lines already running. Therefore, we need studies that investigate the cause-effect relationship to be able to make use of this knowledge in clinical practice. Schizophrenia patients treated with antipsychotics are in high risk of suffering from metabolic syndrome. Detecting the polymorphisms that increase this risk may be useful to prevent causes of death and individualize the treatment.

4. INTRODUCCIÓN

4.1. ANTECEDENTES

4.1.1. La esquizofrenia

La esquizofrenia es una enfermedad de curso crónico con una considerable prevalencia a nivel global, aproximadamente el 1% de la población general, estableciéndose una incidencia anual de un 0,5 a 5 por cada 10000 habitantes. Esta enfermedad mental se incluye dentro de los trastornos psicóticos y se caracteriza por la presencia de síntomas positivos con ideas delirantes, alucinaciones, trastornos del lenguaje/pensamiento y signos neurológicos menores, como estereognosias y disdiacocinesias. Al cuadro descrito se suman síntomas negativos que muestran un déficit de las funciones emocionales y sociales normales (1). En las últimas décadas, la esquizofrenia ha demostrado ser un síndrome de difícil diagnóstico debido a su amplia heterogeneidad y desconocida etiología. Este síndrome es, con diferencia, la enfermedad mental más costosa, ya que representa el 2,5% de los gastos sanitarios, a los que hay que añadirse los costes indirectos para los pacientes, sus familias, otros cuidadores y la sociedad (2).

4.1.1.1. Hipótesis etiológicas

La esquizofrenia se trata de una enfermedad cuya etiología se atribuye a un modelo de “diátesis y estrés”, por el cual la persona afectada padece una vulnerabilidad biológica a la que se le suma un estresor biológico, genético o psicosocial. Existen diferentes hipótesis biológicas plausibles (3):

- Hipótesis dopaminérgica:

Dada la mejoría clínica observada en pacientes tratados con agentes que afectan a la transmisión dopaminérgica, esta hipótesis defiende la existencia de una sensibilidad anómala en los receptores o una liberación alterada de dopamina, en exceso o en defecto. El efecto de algunos antipsicóticos (como el haloperidol) reforzaría esta hipótesis, ya que actuarían como antagonistas de los receptores dopaminérgicos D3 y D4.

La hipótesis dopaminérgica es la más ampliamente desarrollada en los tratados clásicos de neurociencia. Se conoce las numerosas terminales dopaminérgicas que se encuentran en el área prefrontal, que podrían actuar como moduladores para el almacenamiento funcional de la memoria ejecutiva de trabajo (“working memory”). Estudios de neuroimagen defienden esta idea, ya que se ha visto que el lóbulo frontal de pacientes con esquizofrenia es más pequeño que en aquellas personas que no sufren esta patología psiquiátrica (4,5). A ello se le suma que al realizar tareas que requieren el uso de áreas prefrontales, como el test de clasificación de

cartas de Wisconsin, el aporte sanguíneo de estas áreas es más reducido en los pacientes con esquizofrenia (6). También se ha observado un aumento del número y de la sensibilidad de los receptores dopaminérgicos postsinápticos D2 de las neuronas del estriado, inervadas por las células de área ventral tegmental y que conectan con el estriado ventral, la amígdala y otras estructuras del sistema límbico (7).

Se han identificado cinco receptores dopaminérgicos (D1 a D5) pertenecientes a dos grupos: el grupo D1 fundamentalmente excitadores y el grupo D2 fundamentalmente inhibidores. Se sospecha una relación entre el receptor D1 y los síntomas negativos. Actualmente se están desarrollando agonistas y antagonistas específicos para D3 y D4. Las cifras de ácido homovanílico, un metabolito de la dopamina, puede intervenir en la intensidad y la potencia con la que se responde al tratamiento de los síntomas. A pesar de ello, esta teoría se encuentra limitada por la amplia respuesta que presentan todas las patologías psiquiátricas con rasgos psicóticos ante los tratamientos con bloqueadores de dopamina. Aun así, las complejas relaciones de los sistemas neurológicos apuntan a que esta enfermedad no puede estar basada en la desregulación de un solo neurotransmisor (3).

- Hipótesis de la noradrenalina:

Parece existir una pérdida de neuronas noradrenérgicas que conduce al deterioro y a los síntomas negativos de la esquizofrenia. La noradrenalina es producida a partir de la dopamina a través del enzima DBH (Dopamina- β -hidroxilasa). Se ha observado que un descenso en la actividad de DBH conduce a un aumento de dopamina y una disminución de noradrenalina, y que la base neuroquímica de la esquizofrenia podría residir en este desajuste en el balance de concentraciones (8).

- Hipótesis de ácido γ -aminobutírico (GABA):

El sistema GABAérgico inhibe directamente a las neuronas dopaminérgicas en los ganglios basales, lo que podría ser responsable de la posible hiperactividad dopaminérgica asociada a esta enfermedad. Las interacciones entre el GABA y la dopamina en el núcleo estriado y sistema límbico, señalan a la deficiencia GABAérgica como una hipótesis plausible para el desarrollo de la esquizofrenia (8).

- Hipótesis de la serotonina:

La desregulación de los niveles de serotonina (5HT) se ha relacionado con el desarrollo del trastorno esquizofrénico, apuntando que los antagonistas de los receptores 5HT2 podrían reducir los síntomas de esta enfermedad y favorecer el antagonismo de los receptores D2.

También parece estar implicado en los trastornos del estado de ánimo, pudiendo justificar la conducta suicida y e impulsiva de la enfermedad esquizofrénica (3).

- Hipótesis del glutamato:

Esta hipótesis se basa en una hipofunción de glutamato tipo NMDA, apoyado en los buenos resultados experimentales con agonistas de NMDA glicina y D-cicloserina (3).

En cuanto a las hipótesis genéticas, se postulan con mayor evidencia las teorías de un origen poligénico. Esto lo defienden las altas tasas con las que se presenta esquizofrenia en los familiares de las personas afectadas, comparado con la población general. La probabilidad entre gemelos monocigóticos varía entre el 30-50% frente al 10% en gemelos dicigóticos, tasa más baja aunque superior a la incidencia en la población general, que oscila el 1%. La incidencia no varía si estos gemelos han sido criados por separado. Por otra parte, el hecho de que en gemelos homocigotos la incidencia sea del 50%, abre la posibilidad de un posible componente epigenético. En la misma línea se ha observado que la prevalencia de la esquizofrenia es mayor entre los padres biológicos de hijos adoptados con esquizofrenia que entre los padres adoptivos y que las tasas no aumentan entre los hijos nacidos de padres no afectados, pero sí en los criados por una padre o madre con esquizofrenia (3).

Aunque se han intentado determinar los genes responsables, la búsqueda siempre se ve dificultada por la segregación que estos presentan en la población, pudiendo heredar el sujeto afecto gran parte de ellos, aunque un determinado genotipo podría suponer solo una predisposición individual a la patología. Se ha usado la técnica de polimorfismos de longitud de fragmentos de restricción (RFLP) para buscar los genes responsables de la esquizofrenia y de la psicosis maniaco-depresiva, con la que comparte ciertas características, pero los resultados no han sido concluyentes. Por tanto, se sospecha que la enfermedad esquizofrénica pudiera ser el resultado de la interacción de la acción combinada de muchos genes, cada uno de ellos con pequeñas aportaciones a la conducta final del paciente (6).

Otra hipótesis apunta a un desarrollo neuronal alterado durante la gestación del embrión. La migración neuronal anómala en el segundo trimestre del desarrollo fetal podría favorecer la aparición de síntomas tempranos en la adolescencia (3).

Por último, también existen hipótesis que señalan a factores ambientales como posibles causantes. Un ejemplo de ello es que existen mayores tasas de recaídas en familias que expresan las emociones de manera intensa (3). También se ha visto que los factores que fuerzan la capacidad individual de hacer frente al estrés contribuyen al desarrollo de este trastorno. (9)

4.1.1.2. Comorbilidades

Los pacientes con esquizofrenia no solo deben enfrentarse a los síntomas de su enfermedad, sino que se han observado importantes comorbilidades asociadas a este trastorno. En concreto, existe una mayor prevalencia en estos pacientes de Diabetes Mellitus (DM), enfermedades cardiovasculares (ECV) y cáncer, lo que incrementa intensamente la morbimortalidad de dicha población (10). Se señala a la ECV como la principal causa de muerte en pacientes con esquizofrenia (11). Estos datos pueden estar justificados por los hábitos de salud de estos pacientes y su limitación socio-laboral, frecuentemente en riesgo de exclusión social, lo que conlleva el desarrollo de hábitos sedentarios, mayor adicción al tabaco, alcohol y sustancias estupefacientes, peor dieta y obesidad, con más de un tercio de estos pacientes con un Índice de Masa Corporal (IMC) mayor de 30 kg/m²(12). También se ha observado un incremento de la prevalencia de estos factores en mujeres de mayor edad, con un riesgo aumentado frente a grupos controles sin patología esquizofrénica de hasta un 20% (13). De este modo, estos estudios señalan que la esquizofrenia podría tratarse de un factor independiente para el desarrollo de anormalidades metabólicas en la tolerancia de glucosa y lípidos. Sin embargo, un estudio publicado en *The Lancet* ya apuntó, a finales de la década de los 80, la posible vinculación genética entre estas alteraciones metabólicas y la esquizofrenia al observar mayor prevalencia de DM2 en el entorno familiar de estos pacientes psiquiátricos (14). Estas alteraciones metabólicas pueden agruparse en lo que se conoce como síndrome metabólico, concepto que se desarrollará a continuación.

4.1.2. Antipsicóticos

Los tratamientos que han mostrado mayor efectividad frente al trastorno esquizofrénico son los antipsicóticos. Los antipsicóticos se dividen en típicos y atípicos.

Los antipsicóticos típicos, también conocidos como antipsicóticos convencionales o neurolépticos, presentan un mecanismo de acción menos sofisticado en comparación con los atípicos, actuando como antagonistas de receptores dopaminérgicos, especialmente D2. El bloqueo D2 en la vía mesolímbica disminuye los síntomas positivos de la esquizofrenia. Además de unirse a los receptores D2, también tienen afinidad y pueden actuar como antagonistas de

otros receptores relacionados con otros sistemas de neurotransmisión como los receptores muscarínicos M1 o los receptores histamínicos H1. Cada antipsicótico tiene diferente afinidad por cada uno de los receptores con los que es capaz de actuar. A mayor afinidad por D2, efecto más incisivo sobre los síntomas psicóticos y mayor incidencia de síndrome extrapiramidal. A mayor afinidad por M1 y H1, efecto más sedativo y menor aparición de síndrome extrapiramidal. Un ejemplo de antipsicótico típico incisivo es el haloperidol. Por otro lado, un ejemplo de antipsicótico típico sedativo es la levomepromacina (15).

Los antipsicóticos atípicos (AAP), también conocidos como antipsicóticos de segunda generación, son el tratamiento de elección actual porque han demostrado menores efectos secundarios relacionados con movimientos anormales (rigidez, discinesias, etc). Son AAP todos los siguientes: clozapina, asenapina, olanzapina, quetiapina, paliperidona risperidona, sertindol, ziprasidona, zotepina y aripiprazol. Todos ellos tienen capacidad para modificar la actividad de los receptores de 5HT2A y los receptores D2. En la mayoría de los casos actúan como agonistas parciales en el receptor 5HT1A, produciendo efectos sinérgicos con el antagonismo de los receptores 5HT2A. También se observan grados variables de antagonismo de receptores adrenérgicos α_2 (15). Además, Los AAP se caracterizan por su amplio espectro de acción, presentando afinidad sobre receptores muscarínicos e histamínicos.

Debemos tener en cuenta que este grupo de fármacos presenta una amplia heterogeneidad neuroquímica y clínica, por lo que resulta complicado realizar generalizaciones sobre sus efectos. Según los receptores sobre los que actúe cada fármaco, podremos predecir su acción. En la tabla 1 se exponen los principales receptores implicados en la respuesta a antipsicóticos, junto con sus beneficios y posibles efectos adversos observados.

Especial mención merecen los efectos metabólicos asociados a los AAP. La ganancia de peso se muestra asociada con los receptores de histamina H1 y el antagonismo de los receptores 5HT2C. Los adolescentes muestran mayores ganancias de peso que los adultos. Clozapina y olanzapina son los antipsicóticos que se han visto más estrechamente asociados a este efecto. Incluso la ganancia de peso producida por clozapina se mostró más persistente a pesar de seguir medidas higiénico dietéticas contra la obesidad. Los tratamientos con AAP también muestran asociación con el aumento de la glucemia y el desarrollo de insulino-resistencia, produciendo DM2. También se ha asociado a elevaciones de la lipídemia, lo que conlleva un aumento de riesgo de hipertensión arterial y enfermedad cardiovascular (ECV) (9). Todo ello se engloba dentro el síndrome metabólico, que se desarrollará más adelante.

TABLA 1: Receptores implicados en la respuesta a antipsicóticos, junto con sus beneficios y posibles efectos adversos observados (9)

Receptor	Posible beneficio	Posible efecto secundario
Dopamina D2	Reduce los síntomas positivos	Efectos extrapiramidales incluyendo parkinsonismo, acatisia, discinesia, efectos endocrinos como secreción regulada por prolactina, cambios menstruales y disfunción sexual
Serotonina 5HT2A	Reduce los síntomas extrapiramidales	Disfunción sexual
Serotonina 5HT2C	Desconocido	Ganancia de peso
Histamina H1	Sedación	Sedación, aumento del apetito, ganancia de peso, hipotensión
Muscarínicos	Reduce los síntomas extrapiramidales	Efectos sobre el sistema nervioso autónomo como visión borrosa, boca seca, estreñimiento, retención urinaria, taquicardia; pérdidas de memoria
α1 adrenérgico	Desconocido	Hipotensión ortostática, mareos, taquicardia
α2 adrenérgico	Desconocido	Interacciones medicamentosas

4.1.3. El síndrome metabólico

La obesidad abdominal, la resistencia a la insulina, la dislipemia y la presión arterial elevada junto a otras comorbilidades que incluyen el estado protrombótico, el estado proinflamatorio, la enfermedad del hígado graso no alcohólico y los trastornos reproductivos; se agrupan bajo la nomenclatura de síndrome metabólico (SM). El SM duplica el riesgo de sufrir un accidente cardiovascular y quintuplica el riesgo de desarrollar DM (16). La incidencia de SM a nivel global está en aumento, según la Organización Mundial de la Salud podría estar presente en el 19,3% de la población, causado en gran medida por la epidemia de obesidad desarrollada durante estos últimos 30 años (17). El estudio DARIOS publicado en la Revista Española de Cardiología concluyó que “La prevalencia de SM en España supera el 30% de la población adulta, y predomina en varones hasta la edad de 55 años y en las mujeres a partir de los 65; la mayor prevalencia en el país corresponde a Canarias e Islas Baleares. Las personas con SM presentan un patrón homogéneo de la distribución de criterios: glucemia y trigliceridemia son más frecuentes en varones, mientras obesidad abdominal y cHDL lo son en mujeres. En una población de bajo riesgo cardiovascular como la española, el SM se asocia a una elevación hasta niveles moderados en ambos sexos. Aunque las mujeres muestran menor riesgo que los varones, el incremento del RC asociado al SM es proporcionalmente mayor en ellas.”(18). Lo que lo convierte en un problema de salud pública a nivel global y nacional.

El concepto de SM ha sido muy controvertido en los últimos años, especialmente debido a su definición y su capacidad para predecir el riesgo de enfermedad cardiovascular frente a los factores de riesgo que manejamos ampliamente en la práctica clínica, sobre todo los incluidos en los Criterios de Framingham por su uso clásico (edad, sexo, niveles de HDL, colesterol total, presión arterial sistólica, tabaquismo, DM e hipertrofia ventricular izquierda)(19). Frente a esta controversia se sugiere entender el SM como una entidad de origen común y tratar por igual cualquiera de sus componentes (20). Actualmente se discute si el riesgo de ECV es igual que el de la suma de sus factores o, por el contrario, se ve incrementado ante la presencia de esta entidad. En un meta-análisis se concluye que el riesgo de ECV se ven incrementado en personas con SM incluso después de controlar los factores de riesgo de los factores que lo conforman (RR, 1.54; IC 95%, 1.32–1.79)(21). Así mismo, se ha sugerido que el riesgo de eventos coronarios es mayor en individuos con SM independientemente de sus factores de riesgo cardiovascular analizados individualmente (22). En otro sentido, también existen estudios que defienden que en el SM, el riesgo global no es mayor que el de la suma de sus partes (23,24).

Como se ha comentado, los criterios diagnósticos propuestos para el SM han sido muy discutidos. En el año 1988, se describió el síndrome como una entidad que incluía la hipertensión arterial, DM y dislipidemia, denominándolo 'síndrome X', donde la resistencia a insulina constituía el factor o principal mecanismo fisiopatológico (25). Muchos se han interesado en el SM desde entonces, dando lugar a múltiples clasificaciones diagnósticas: La Organización Mundial de la Salud (OMS), International Diabetes Federation (IDF), National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III (ATP III) y la American Association of Clinical Endocrinologists (AACE). (Tabla 2) (26)

TABLA 2: Diferencias de las principales clasificaciones diagnósticas de SM (19)

	ATP III	OMS	AACE	IDF
Triglicéridos mayor o igual a 150 mg/dL	X	X	X	X
HDL menor de 40 mg/dL en varones y 50 mg/dL en mujeres	X	X	X	X
Presión arterial mayor de 130/85 mmHg	X	X	X	X
Insulino resistencia (IR)		X		
Glucosa en ayunas mayor de 100 mg/dL	X		X	X
Glucosa 2 h: 140 mg/dL			X	
Obesidad abdominal	X			X
Índice de masa corporal elevado		X	X	
Microalbuminuria		X		
Factores de riesgo y diagnóstico	3 más IR	Más de 2	Criterio clínico	Obesidad abdominal

El SM parece tener 3 posibles causas: la obesidad, la resistencia a la insulina y un amplio grupo de factores independientes, como las moléculas de origen hepático, vascular e inmunológico(27):

La obesidad supone un exceso de tejido adiposo que provoca la liberación de ácidos grasos no esterificados, citoquinas, inhibidor del activador del plasminógeno-1 y adiponectina. Los niveles altos de ácidos grasos sobrecargan el hígado y el músculo, lo que aumenta el riesgo de desarrollar resistencia a la insulina. Además, los altos niveles de citoquinas pueden llevar a un estado proinflamatorio. El inhibidor del activador del plasminógeno-1 contribuye a un estado protrombótico, mientras que los niveles bajos de adiponectina que acompañan a la obesidad se correlacionan con un empeoramiento de los factores de riesgo metabólicos. La fuerte conexión entre la obesidad (especialmente la obesidad abdominal) y sus factores de riesgo, llevaron al ATPIII a definir el SM esencialmente como un agrupamiento de complicaciones metabólicas de la obesidad.

Por otra parte, cuando el músculo ya está sobrecargado por los ácidos grasos que se encuentran en el plasma, es probable que un exceso de ácidos grasos no esterificados se desvíe al hígado, promoviendo el hígado graso y la dislipidemia aterogénica. La hiperinsulinemia puede mejorar la producción de triglicéridos de lipoproteínas de muy baja densidad, elevando los triglicéridos. La resistencia a la insulina en el músculo predispone a la intolerancia a la glucosa, que puede empeorar por el aumento de la gluconeogénesis hepática en el hígado resistente a la insulina. Finalmente, la resistencia a la insulina puede elevar la presión arterial por una variedad de mecanismos.

Llegados a este punto, se debe mencionar que los factores de crecimiento de insulina (IGF) son hormonas similares en estructura molecular a la insulina, interactuando directamente con los transportadores de glucosa y cuyos niveles también se han relacionado tanto con el SM como con la esquizofrenia. Los niveles bajos de IGF1 podrían relacionarse con un aumento del IMC y el desarrollo de SM (28). También los niveles de IGF1 fueron significativamente más bajos en pacientes con esquizofrenia sin tratamiento en comparación con voluntarios sanos en un pequeño estudio. Después de 3 meses de tratamiento con antipsicóticos, los niveles de IGF1 aumentaron en los pacientes, aunque todavía eran más bajos que los voluntarios sanos (29).

Como se ha mencionado previamente, los pacientes con esquizofrenia presentan mayores tasas de SM produciendo un aumento del riesgo de ECV y DM2 y, por tanto, una importante disminución de la esperanza de vida. A todo ello, hay que añadir el riesgo que supone el tratamiento con antipsicóticos. En estos últimos años, un meta-análisis y una revisión

sistemática han defendido que la prevalencia de SM en sujetos que toman antipsicóticos supera la prevalencia en la población general, incluso apuntan que la toma de AAP en este grupo duplicaría el riesgo a 10 años de sufrir un evento cardiovascular (30,31).

La olanzapina y la clozapina son los AAP que presentan mayor riesgo de desarrollar SM, debido a su efecto de desregulación de la homeostasis del tejido adiposo (32). Sin embargo, son los más usados en el tratamiento para la esquizofrenia. Por ello, la American Psychiatric Association (APA) y la American Dabetic Association (ADA) recomiendan una vigilancia estrecha en pacientes con tratamiento de AAP. Dichas recomendaciones se incluyen en la tabla 3 (3)

TABLA 3: Recomendaciones de la APA y la ADA para la vigilancia de SM en pacientes con AAP
(3)

PARÁMETRO	SEMANAS
PESO	4, 8, 12, 16, 52
PERÍMETRO DE LA CINTURA	52
PRESIÓN ARTERIAL	12, 52
GLUCOSA DEL AYUNO	12, 52
LÍPIDOS EN AYUNAS	12, 5 años

Una posible causa que explique la relación entre los antipsicóticos y el SM es el efecto que producen sobre el receptor de dopamina D2 ubicado en el páncreas y en el cerebro, lugares en los que la dopamina actúa provocando, respectivamente, un pico en los niveles de insulina por las células β del páncreas y un aumento del apetito (33). También se consideran implicados en el proceso a otras vías de estrés oxidativo, liberación de leptina, procesos inflamatorios y otras vías de señalización (histamina, serotonina, mecanismos muscarínicos, cannabinoides y adiponectina)(32). Aunque la patogénesis que relaciona el SM con los antipsicóticos se desconoce, sí se conoce que existen ciertos factores que aumentan el riesgo de desarrollarlo, como son: un IMC alto al empezar el tratamiento, largos periodos de tratamiento o el uso conjunto de varios antipsicóticos (34,35).

Todo ello podría contribuir al desarrollo de SM con el tratamiento de antipsicóticos. Sus efectos secundarios, especialmente el aumento de peso, disminuyen la adherencia al tratamiento en estos pacientes (36).

Existe cierta controversia al atribuir el causante del desarrollo de SM en población con esquizofrenia, ya que se apunta a una alteración propia de la patología psiquiátrica o al uso de

antipsicóticos como tratamiento. Un estudio que comparó la aparición de SM en pacientes con un primer episodio frente a otros ya tratados con antipsicóticos típicos y atípicos, concluyó que, en un primer episodio, no existen diferencias en la prevalencia de SM. Por el contrario, las tasas sí aumentan con el tiempo en ambos grupos, triplicándose si eran tratados con antipsicóticos (37). Ello conduce a la consideración de que el desarrollo de SM se debe a ambas causas: esquizofrenia y antipsicóticos; aumentándose el riesgo si se suman ambos factores.

4.1.4. Péptidos asociados a esquizofrenia y alteraciones metabólicas

Los péptidos son producidos y/o actúan sobre el hipotálamo y son los principales moduladores del metabolismo global. Los núcleos hipotalámicos gobiernan muchas funciones fisiológicas vitales, como la regulación de la temperatura, la sed, el hambre, el sueño, el estado de ánimo, los ritmos circadianos y estacionales y el deseo sexual. Además, en el hipotálamo se producen las hormonas que estimulan o inhiben la liberación de otras hormonas importantes de las glándulas extraneurales. Los principales péptidos hipotalámicos que afectan a la ingesta de alimentos son la grelina, el neuropéptido Y (NPY), el péptido relacionado con el agoutí (AgRP), la orexina, la hormona de la concentración de melanina, VGF y la galanina.

Los péptidos más conocidos que disminuyen el impulso en la ingesta son la leptina, péptido relacionado con cocaína y anfetamina (CARP), hormona liberadora de corticotropina (CR), colecistoquinina (CCK), insulina (INS) y péptido similar al glucagón (GLP). (38)

La expresión neuronal del precursor de VGF, un neuropéptido inducible por el factor de crecimiento nervioso (NGF), probablemente vinculado a la alteración de factores relacionados con la homeostasis energética, se reduce significativamente en los núcleos periventricular y supraóptico de individuos con esquizofrenia (39). También se encontró que la expresión hipotalámica del AgRP, otro candidato a péptidos para estudiar bajo aspectos de las alteraciones metabólicas, era normal en los pacientes tratados con haloperidol, mientras que en otros se encontraron concentraciones elevadas de este péptido en el hipotálamo de rata después de la exposición a la olanzapina (40). También cabe destacar el papel del receptor 4 de la melanocortina (MC4R) cuya proteína es un elemento clave en el control hipotalámico de la ingesta de nutrientes. Mutaciones en este gen que codifica un receptor acoplado a proteína G produce obesidad precoz en humanos (41). De este modo, la inducción a una mayor ingesta de alimentos podría relacionarse con el desarrollo de SM en estos pacientes.

No solo los péptidos de origen hipotalámico han sido asociados a factores determinantes de SM. Dos isoformas del gen inducido por la insulina (INSIG), conocidas como INSIG1 e INSIG2, son proteínas del retículo endoplásmico que bloquean el procesamiento de las proteínas de unión

al elemento regulador del esteroles (SREBP) mediante la unión a la proteína activadora de la escisión del SREBP (SCAP) en una forma regulada por el esteroles, evitando así que acompañe a SREBP al aparato de Golgi. Así impide el procesamiento proteolítico de SREBP por las enzimas de Golgi, bloqueando la síntesis de colesterol. Los SREBP de mamíferos están codificados por los genes SREBF1 y SREBF2. Por lo tanto, la interacción de las proteínas INSIG, SREBP y SCAP tiene un papel crucial en la regulación por retroalimentación del metabolismo de los lípidos (42).

También cabe mencionar la implicación de las neurotrofinas que se ha observado en el desarrollo de alteraciones metabólicas. En roedores, todos los modelos de alteración del factor neurotrófico derivado del cerebro (BDNF) mostraron una mayor ingesta de alimentos, obesidad e hiperfagia (43,44), mientras que la restricción de calorías en ratones BDNF +/2 heterocigotos puede aumentar la expresión de BDNF y reducir la obesidad (45,46). En humanos, se encontró que el BDNF estaba asociado con trastornos de la alimentación, como la anorexia nerviosa restrictiva (47), así como el aumento de peso corporal inducido por antipsicóticos (48,49). En un reciente estudio farmacogenético, se informó que el BDNF regulaba la respuesta al tratamiento con clozapina (50), lo que sugiere que el BDNF puede ser una diana farmacológica de la clozapina.

Además de su importante papel en el control de la ingesta, los péptidos hipotalámicos se han visto relacionados con la esquizofrenia. Se sugiere que la oxitocina (OT) y la arginina-vasopresina (AVP) están prominentemente involucrados en la regulación de los procesos sociales y cognitivos que son anormales en la esquizofrenia. Por otra parte, el tratamiento de la esquizofrenia con estos dos neuropéptidos (o sus análogos sintéticos) muestra un efecto terapéutico sobre los síntomas positivos de la esquizofrenia, atenúan los síntomas negativos y mejoran los problemas de cognición. Por último, en individuos con esquizofrenia se encuentran niveles reducidos de OT y AVP en la sangre periférica, el LCR, la hipófisis y el cerebro. (16–18). Además, el tratamiento antipsicótico podría influir en la expresión de estos péptidos en la esquizofrenia (19) pero existen estudios contradictorios sobre esta correlación (20,21) La principal enzima de degradación de OT y AVP es la aminopeptidasa regulada por insulina, que también mostró que podría contribuir a la alteración de los niveles hipotalámicos y periféricos de OT y AVP en la esquizofrenia. (22,23)

Por último, también se ha detallado una alteración asociada a las endorfinas y encefalinas; péptidos endógenos opioides. Se ha observado una reducción de número y densidad de neuronas del núcleo arcuato que contienen beta-endorfinas. Se ha mostrado una reducción de neuronas del núcleo periventricular inervadas por beta-endorfinas. Por otro lado, se demostró

que la proteasa catepsina K podría contribuir a alterar el metabolismo de la beta-endorfina en la esquizofrenia. La expresión de catepsina K es baja en los cerebros normales, pero se regula hacia arriba después del tratamiento con antipsicóticos. (24)

Como se ha expuesto, se puede observar una importante asociación entre las hormonas peptídicas y la esquizofrenia de mismo modo que ocurre con el desarrollo del SM.

La eficacia de la transmisión y acción mediada por péptidos depende en parte de factores genéticos asociados a regiones reguladoras de la expresión que pueden presentar pequeños cambios en su secuencia resultando en una expresión diferencial del gen. Dado que estos cambios no alteran sustancialmente la expresión genética, pueden persistir en la población manteniéndose como polimorfismos genéticos.

4.2. HIPÓTESIS

Debido a que numerosos estudios previos indican una posible vinculación genética entre las terapias con AAP y el desarrollo de SM, se sospecha que ciertos polimorfismos asociados a péptidos pudieran intervenir en la susceptibilidad al desarrollo de SM en pacientes con esquizofrenia tratados con AAP.

4.3. OBJETIVO

El objetivo de este trabajo es la realización de un estudio bibliográfico sistemático que realice un análisis crítico de la bibliografía que contraste la hipótesis inicial: obtener evidencias de la existencia de una correlación entre el SM y el tratamiento con AAP basándonos en la búsqueda de polimorfismos asociados a péptidos.

4.4. JUSTIFICACIÓN DE LA INVESTIGACIÓN

En la actualidad los accidentes cardiovasculares suponen un grave problema de morbimortalidad, estando íntimamente ligado a ellos el SM. En pacientes con esquizofrenia se presenta un riesgo elevado de desarrollar este síndrome. Este hecho se ve agravado por los AAP; que suponen la primera línea de tratamiento de esta enfermedad psiquiátrica. Por tanto, determinar el factor causal que provoca que los individuos con AAP desarrollen SM, podría ayudar a desarrollar terapias individualizadas que reduzcan el riesgo de morbimortalidad. Existen indicios de que los polimorfismos asociados a péptidos podrían intervenir en esta relación, por lo que de ser así, un simple estudio genético de los polimorfismos de interés podría salvar vidas.

4.5. PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

¿Predisponen los polimorfismos asociados a péptidos al desarrollo de síndrome metabólico en pacientes con esquizofrenia tratados con antipsicóticos atípicos?

5. MÉTODO

La metodología seguida por esta revisión sistemática sigue las propuestas de las guías PRISMA (51) (Anexo 1)

Para establecer la pregunta del estudio se usa la metodología PICO (52) (P: Población identificada; I: Intervención a estudio; C: Comparación de los resultados; O: Resultado esperado).

Con la pregunta establecida, se realizó una búsqueda sistematizada en *Medline – Pubmed* y *Cochrane controlled trials register* desde el 3 de diciembre de 2018 al 12 de enero de 2019.

Posteriormente, se revisaron los estudios de la búsqueda inicial a través de sus títulos y *abstracts*. Tras esta primera selección, a los estudios resultantes se les aplicaron los criterios de inclusión y exclusión previamente establecidos.

5.1. CRITERIOS DE SELECCIÓN DE LOS ESTUDIOS

Criterios de inclusión:

- Ensayos clínicos y estudios de investigación que incluyan una población de pacientes con esquizofrenia y tratamiento con AAP.
- Pacientes mayores de 18 años.
- Pacientes diagnosticados de esquizofrenia según los criterios de DSM de la Asociación Americana de Psiquiatría.
- Medidas de resultado de desarrollo de SM: ATPIII o IDF.
- Que incluyan una población de pacientes con polimorfismos asociados a péptidos.

Criterios de exclusión:

- Revisiones sistemáticas.
- Estudios realizados en pacientes no humanos.
- Estudios cuya población en el tiempo de la investigación, esté siendo tratada con tratamientos farmacológicos distintos a los antipsicóticos.
- Estudios sobre poblaciones que presenten una patología psiquiátrica diferente a la esquizofrenia.

5.2. MEDIDA DE RESULTADO

En la presente revisión sistemática se usarán las clasificaciones propuestas por la International Diabetes Federation (IDF) y la National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III (ATP III), por tratarse de las más usadas en el ámbito de la investigación. Ambas son similares, con la salvedad de que en la clasificación IDF se tiene en cuenta la obesidad como criterio obligado para el diagnóstico, mientras que en la clasificación ATP III se incluye la obesidad como cualquier otro criterio para el diagnóstico de SM. Además, la clasificación IDF varía las medidas de obesidad según razas, siendo más estricto que en la ATP III (varones >90-94 cm, mujeres >80-90 cm). Excluyendo estas diferencias, ambas clasificaciones toman como factores diagnósticos para SM los siguientes:

- Incremento de la circunferencia abdominal: siguiendo la definición específica para la población y país.
- Elevación de triglicéridos: mayores o iguales 150 mg/dL (o en tratamiento hipolipemiante específico).
- Disminución del colesterol HDL: menor de 40 mg/dl en hombres o menor de 50 mg/dl en mujeres (o en tratamiento con efecto sobre el HDL).
- Elevación de la presión arterial: presión arterial sistólica mayor o igual a 130 mmHg y/o presión arterial diastólica mayor o igual a 85 mmHg (o en tratamiento antihipertensivo).

Ya que se trata de una variable cualitativa dicotómica (Sí/No SM), tendremos en cuenta cuántos criterios diagnósticos de SM se cumplen en los diferentes estudios. De este modo, podremos determinar la fuerza de la relación observada.

5.3. ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA

En primer lugar, se establece la pregunta del estudio mediante la metodología PICO: ***¿Predisponen los polimorfismos asociados a péptidos al desarrollo de síndrome metabólico en pacientes con esquizofrenia tratados con antipsicóticos atípicos?***

TABLA 4: Aplicación de la metodología PICO en la pregunta de la presente revisión sistemática

- | |
|---|
| <ul style="list-style-type: none"> - P: pacientes con esquizofrenia. - I: tratados con antipsicóticos. - C: con y sin polimorfismos asociados a péptidos. - O: predispone al desarrollo de síndrome metabólico. |
|---|

La primera búsqueda bibliográfica se realizó en la base de datos Medline-Pubmed mediante los siguientes términos MESH: ("Metabolic Syndrome"[Majr] AND "Antipsychotic Agents"[Majr]) AND "Polymorphism, Genetic"[Mesh]) AND "Peptides"[Majr]). La búsqueda solo concluyó 4 resultados, por lo que se decidió repetir la búsqueda sin incluir términos MESH.

Esta segunda búsqueda bibliográfica se realizó en la base de datos Medline-Pubmed usando los términos: Metabolic Syndrome AND Antipsychotic Agent AND Polymorphism AND Peptide. De este modo, se estableció el siguiente algoritmo de búsqueda:

("metabolic syndrome"[MeSH Terms] OR ("metabolic"[All Fields] AND "syndrome"[All Fields]) OR "metabolic syndrome"[All Fields]) AND ("antipsychotic agents"[Pharmacological Action] OR "antipsychotic agents"[MeSH Terms] OR ("antipsychotic"[All Fields] AND "agents"[All Fields]) OR "antipsychotic agents"[All Fields] OR "antipsychotic"[All Fields])) AND ("polymorphism, genetic"[MeSH Terms] OR ("polymorphism"[All Fields] AND "genetic"[All Fields]) OR "genetic polymorphism"[All Fields] OR "polymorphisms"[All Fields])) AND ("peptides"[MeSH Terms] OR "peptides"[All Fields] OR "peptide"[All Fields])

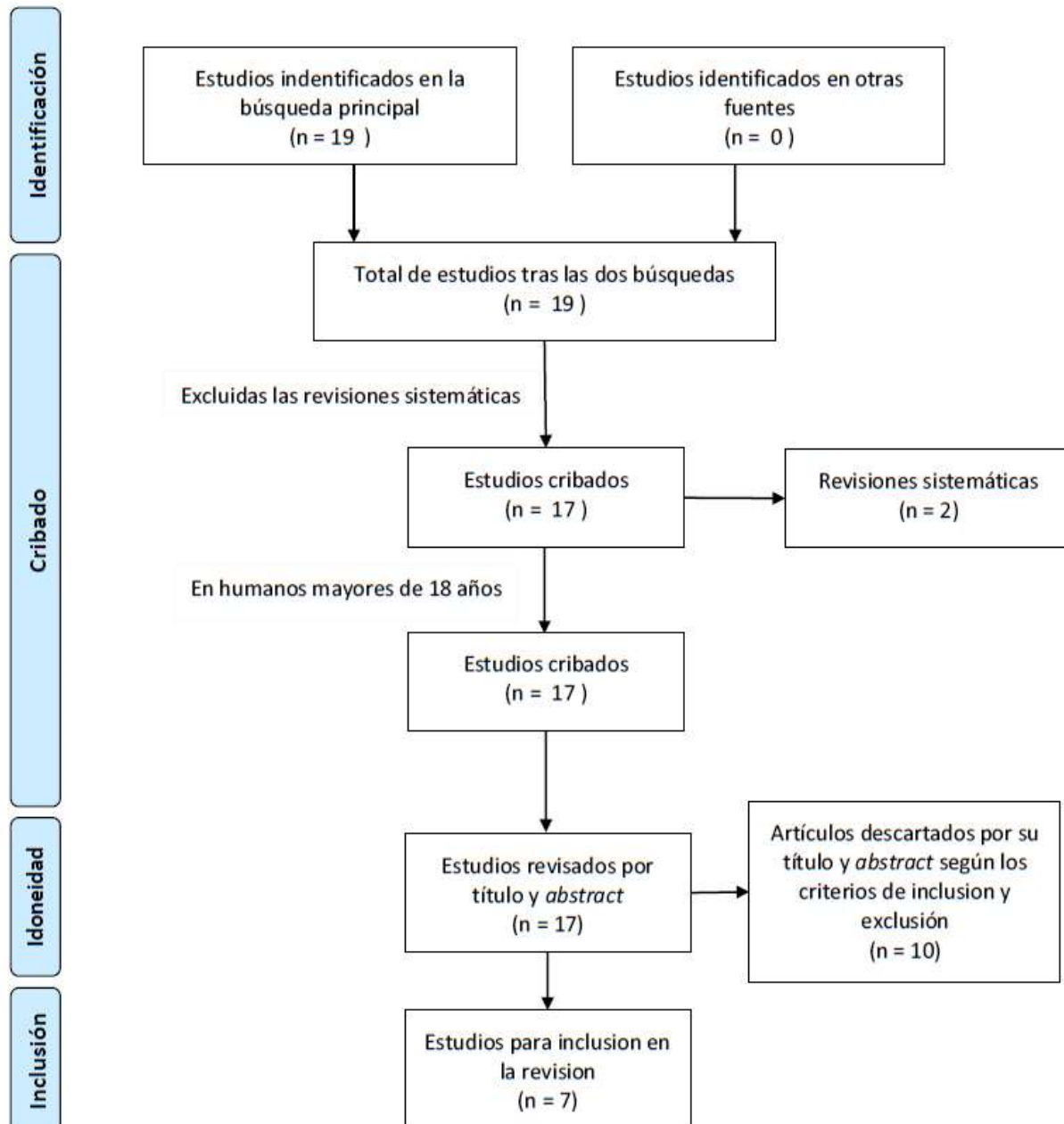
De los 19 artículos resultantes se excluyeron las revisiones sistemáticas, quedando 17 artículos. Posteriormente se filtraron los estudios realizados en humanos y mayores de 18 años, manteniéndose el número total de 17 artículos.

La misma búsqueda se realizó en otra base de datos, *Cochrane controlled trials register*, sin obtener resultados.

Sobre estos 17 artículos seleccionados se aplicaron los criterios de inclusión y exclusión según su título y *abstract*. En el Anexo 2 se incluye una tabla comparativa de los artículos excluidos en

la que se pueden observar los motivos por los que no fueron incluidos en el estudio. De esta manera, finalmente, fueron seleccionados 7 artículos (53–59) para incluir en la presente revisión sistemática.

TABLA 5: Diagrama de flujo PRISMA 2009 (traducido y adaptado) en el que se resume la estrategia de búsqueda, cribado y selección:



5.4. EXTRACCIÓN DE DATOS

Para la extracción de datos se elabora una tabla descriptiva de los diferentes estudios seleccionados, que incluye los siguientes parámetros a comparar:

- Autor, fecha, país: autor principal, fecha de publicación y país donde se realiza el estudio.
- Polimorfismo: polimorfismo asociado a péptidos que estudian.
- Características de la muestra: que incluye el número de pacientes (y su diferenciación por sexos), edad media de la población, duración media del tratamiento y porcentaje de población con SM según IDF/ATPIII.
- Tratamiento: AAP que se estudiaron y la duración mínima de tratamiento que se estableció como criterio de inclusión.
- Objetivo: propósito del estudio.
- Resultados: asociación que se observó entre los polimorfismos y las medidas a estudio.
- Conclusión: polimorfismos en los que se observó relación estadísticamente significativa (en verde) y moléculas en las que ninguno de sus polimorfismos mostró relación estadísticamente significativa (rojo).
- Tipo de estudio: Tipo de estudio según la metodología científica utilizada.
- Nivel de evidencia: Nivel de evidencia científica según el tipo de estudio realizado medido por la escala SIGN para la calidad metodológica.
- Quartil de la revista: Quartil de la revista en el año que fue publicado el artículo. Este dato se ha obtenido a través del Journal Citation Report (JCR) online de Web of Science.

5.5. EVALUACIÓN DE LA CALIDAD METODOLÓGICA Y SÍNTESIS DE LA EVIDENCIA CIENTÍFICA

Para evaluar la metodología de estudio de estos artículos se usa la escala SIGN (Anexo 3) que clasifica las publicaciones entre el tipo I (más fiables) al tipo III (menos fiables). Tenemos subdivisiones, de forma que de mayor a menor calidad, sería: I++, I+, I-, II++, II+, II- y III. Además, para valorar sus niveles de evidencia también se basará en la escala SIGN, que divide el grado de recomendación en cuatro niveles (A, B, C y D).

5.6. ANÁLISIS Y SÍNTESIS

Para facilitar la comprensión de los resultados se realiza una tabla comparativa de los datos extraídos a partir de los estudios incluidos en la revisión, que puede consultarse en el Anexo 4. Además, cada estudio genotipo diferentes polimorfismos de cada molécula peptídica. En el Anexo 5 se incluye una tabla con todos los polimorfismos a estudio. En verde se señalan los polimorfismos que mostraron asociación estadísticamente significativa. Subrayados y marcados con un asterisco (*) se encuentran los polimorfismos comunes a varios estudios.

6. RESULTADOS

Los 7 estudios finalmente incluidos en la revisión fueron 6 estudios transversales y 1 estudio de casos-controles (58). En cuanto al ámbito geográfico, se realizaron en 5 países, siendo 2 estudios sobre población europea (55,59) y el resto sobre población asiática (53,54,56–58). Los moléculas cuyos polimorfismos se estudiaron fueron: receptor 2c de serotonina (5HTR2C) (50,56), leptina (LEP) (53,57,59), receptor de leptina (LEPR) (50,54), factor de crecimiento insulínico 1 y 2 (IGF1 e IGF2) (55), gen 1 inducido por insulina (INSIG1)(58), gen 2 inducido por insulina (INSIG2) (57,58), factor 1 de transcripción de unión al elemento regulador de esteroles (SREBF1), proteína activadora de la escisión de SREBF1 (SCAP) (54), factor neurotrófico derivado del cerebro (BDNF) (56) y receptor 4 de melanocortina (MC4R) (57). En el Anexo 4, se presenta una tabla que señala la comparación de resultados obtenida por artículos. En el Anexo 5, se incluye una tabla que muestra todos los polimorfismos estudiados según artículo y molécula peptídica.

Sistema de señalización de leptina

Numerosos estudios han analizado la prevalencia de SM en pacientes con tratamientos antipsicóticos en asociación con los mecanismos de señalización leptina (LEP) (53,57,59) /receptor de leptina (LEPR) (50, 54).

En un estudio sobre población taiwanesa en el que se genotiparon polimorfismos de LEP, INSIG2 y MC4R se observó que, en modelos cuantitativos, el marcador LEP rs7799039 estaba asociado al desarrollo de SM ($P=0.019$), así como con factores relacionados a él: IMC ($P=0.008$), circunferencia de la cadera ($P=0.014$), hiperinsulinismo ($P=0.034$) y el índice de HOMA ($P=0.029$). Bajo un modelo genotípico recesivo, se asoció con el IMC ($P=0.005$, $OR=0.61$), circunferencia abdominal ($P=0.003$, $OR=0.60$) tensión arterial ($P=0.017$, $OR=0.65$). Por otra parte, este estudio no observó asociación estadísticamente significativa entre el polimorfismo estudiado de LEPR y el SM. Tampoco se observó asociación con ninguno de las medidas analizadas en el estudio. (54)

En otro estudio transversal, en el que también se estudió la asociación con 5HT2C sobre población británica, se detalló que el efecto del polimorfismo LEP2548 sobre la presencia de SM no fue significativo (AA 6/28, AG 23/49, GG 17/42; $P = 0,083$). Sin embargo, cuando los participantes se agruparon según la presencia o ausencia del alelo G, hubo una asociación significativa con el SM ($P=0.032$)(56).

En cambio, otra investigación realizada que observó la asociación de 5HTR2C con el SM sobre población tailandesa, no encontró una asociación estadísticamente significativa entre LEP o LEPR y la presencia de SM. Tampoco se demostró asociación entre la combinación de HTR2C-LEP o HTR2C-LEPR y la presencia de SM (53).

Diversos estudios han realizado una evaluación conjunta de la relación del SM en el tratamiento con AAP y la señalización LEP/LEPR asociado a la transmisión de 5HT. Se ha señalado la asociación de la maquinaria de señalización de la 5HT en el desarrollo del SM. De los distintos componentes de esta maquinaria, se ha estudiado una relación directa del receptor 2C de la serotonina (5HT2C) (50,56). La relación de 5HTR2C con el SM fue estudiada en una población tailandesa tratada con risperidona, clozapina, olanzapina, quetiapina o una combinación de ellos. Se observó (previamente al análisis de polimorfismos) la existencia de una predisposición estadísticamente significativa a desarrollar SM en pacientes varones tratados con risperidona o clozapina (53). También existía predisposición en pacientes con combinación de fármacos antipsicóticos. En el estudio univariante no se demostró relación de desarrollo de SM con la presencia de polimorfismos, pero en estudios multivariantes se encontró que los participantes portadores de 5HTR2C rs518147CC tenían una mayor probabilidad de presentar SM ($P=0.048$, $OR=2.44$, $IC\ 95\%=1.01-5.93$). También se observó asociación con 5HTR2C rs12836771GG ($P=0.042$, $OR=2.65$, $IC\ 95\%=1.04-6.79$). Estos hallazgos se detectaron en participantes portadores del genotipo homocigoto de tipo salvaje o heterocigoto ($IC\ 95\%: 1.01-5.93$). (53)

También se ha estudiado la asociación de otros polimorfismos de 5HTR2C sobre una población de Reino Unido en la que se midieron otros factores predisponentes al desarrollo de SM, como el tabaco y la obesidad. (59). En esta población se observó una mayor incidencia de niveles altos de IMC ($P=0.05$) y medidas de obesidad central ($P=0.037$) en las mujeres a estudio. En su población existía asociación estadísticamente significativa entre el tabaco ($P=0.047$) y la edad ($P=0.003$) con la incidencia de SM. Además, se observó un efecto significativo del tratamiento antipsicótico sobre las medidas de IMC ($P=0.024$), circunferencia abdominal ($P=0.019$) y niveles de triglicéridos ($P=0.038$), con medidas más bajas en tratamiento con risperidona en comparación con tratamientos de clozapina u olanzapina. En cuanto a la influencia de los

polimorfismos de 5HTC2C sobre el SM y el resto de factores metabólicos estudiados, no se observó una asociación estadísticamente significativa. (59)

Insulina

Dentro de la familia de las insulinas se ha estudiado la asociación de IGF1 e IGF2 como elementos posiblemente asociados al desarrollo del SM (55). Sin embargo, solo se encontró un artículo que analizó la asociación de estos polimorfismos. En sus estudios univariantes y multivariantes sobre población belga, no se encontró una relación estadísticamente significativa entre IGF1 e IGF2 con el desarrollo del SM (55).

Genes inducidos por insulina

Dos estudios detallan la relación de INSIG1 (58) e INSIG2 (57,58) con el desarrollo del SM en respuesta a tratamientos antipsicóticos. El único estudio de casos-controles incluido en la revisión estudió una muestra de población taiwanesa tratada con risperidona, clozapina y olanzapina analizó ambos genes. Detalló que el genotipo homocigoto rs11123469-C de INSIG2 es más frecuente en los pacientes con SM que en los pacientes sin SM ($P=0.0011$, $OR=5.10$. $IC\ 95\%=2.23-11.70$). Además, en el análisis de haplotipos se mostró que el haplotipo C-C-C de rs11123469-rs10185316-rs1559509 del gen INSIG2 incrementó significativamente el riesgo de SM ($P=0.0023$). No se encontraron asociaciones significativas entre los polimorfismos del gen INSIG1 y SM, sin embargo, se encontraron interacciones INSIG1 e INSIG2 en los modelos de gen-gen 3-locus y 4-locus ($P=0.003$ y 0.012 , respectivamente)(58).

Además, en otro estudio sobre población taiwanesa, que también analizó la participación de LEP, LEPR y MC4R, se observaron asociaciones débiles en el gen INSIG2 rs7566605 con el IMC y la circunferencia abdominal ($P<0.05$, $OR=1.7-1.8$) bajo un modelo genotípico recesivo. Además, se mostró una relación estadísticamente significativa entre este polimorfismo y el desarrollo de SM ($P=0.046$) (57).

Metabolismo de esteroides

Se ha estudiado el desarrollo de SM en relación con dos genes del metabolismo del colesterol: SREBF1 y SCAP. SREBF1 codifica un factor proteico que se une a la secuencia reguladora de los genes de síntesis de los esteroides. SCAP codifica la proteína que transporta al precursor de SREBF1 del retículo endoplásmico al aparato de Golgi para ser clivado, originando la proteína madura. Los polimorfismos de SREBF1 y SCAP fueron estudiados en relación con el SM en una población china tratada con risperidona, clozapina u olanzapina, en la que ya se había observado

una predisposición al desarrollo del SM en pacientes con tratamiento prolongado (54). En estudios multivariantes se observó que los portadores de SREBF1 rs11654081T tenían más riesgo de desarrollar SM ($P = 0.001$, FDR corregido $P=0.019$, $OR=2.56$, IC 95%: 1.44-4.54). Además, se estudió individualmente la asociación con clozapina y se vio que los pacientes que portaban el alelo T de rs11654081 tenían un mayor riesgo de SM inducido por clozapina (FDR corregida $P = 0.033$, $OR = 2.34$, IC 95%: 1.31-4.14). No se encontró una asociación estadísticamente significativa entre los polimorfismos asociados a SCAP y el SM (54).

Factores neurotróficos

De esta familia proteica que favorece la supervivencia neuronal, se ha relacionado a BDNF con factores predisponentes de SM, como la obesidad (56) Esta neurotrofina fue estudiada en una población china, únicamente tratada con clozapina, sin observar una asociación estadísticamente significativa entre BDNF Val66Met y SM. Estudios estratificados por sexo revelaron una asociación marginal del genotipo homocigoto Met/Met con SM en pacientes masculinos ($P=0.039$; P corregida= 0.078 , $OR=2.39$; IC 95%: 1.05–5.41)(56)

Hormonas hipotalámicas

De entre los genes relacionados con los mecanismos de señalización de las hormonas hipotalámicas se ha encontrado asociación del receptor 4 de la melanocortina (MC4R) con SM en pacientes tratados con antipsicóticos (57). El estudio sobre población taiwanesa que detectó relación de los polimorfismos de INSIG2 y LEP con SM, también observó una asociación estadísticamente significativa de MC4R rs2229616 con el SM ($P=0.015$). También se mostró relación con componentes asociados al metabolismo, como son la circunferencia abdominal ($P=0.005$), el IMC ($P=0.01$), triglicéridos ($P=0.047$), HDL ($P=0.024$) e índice HOMA ($P=0.024$) (57).

7. DISCUSIÓN

El desarrollo del SM en pacientes con esquizofrenia tratados con AAP se ha estudiado en numerosos trabajos y, actualmente, se considera un efecto tan establecido que incluso la APA y la ADA recomiendan su despistaje en esta población. A pesar de ser una relación muy estudiada, aún no se ha establecido con certeza un factor causal, recayendo fuertes sospechas sobre el papel que juegan los polimorfismos asociados a péptidos en esta interacción. Hasta el momento, no existen ensayos clínicos ni meta-análisis que señalen polimorfismos concretos. El objetivo de la presente revisión sistemática ha sido la realización de un estudio bibliográfico sistemático que realice un análisis crítico de la bibliografía actual, para contrastar la existencia de una correlación entre el SM y el tratamiento con AAP, basándonos en la búsqueda de polimorfismos asociados

a péptidos. Para ello, la revisión ha incluido 6 estudios transversales y 1 estudio de casos-contrroles en los que se determinó la asociación entre los polimorfismos genéticos a estudio con la presencia de SM en una población con esquizofrenia tratados con AAP. Volviendo a la hipótesis inicial de esta revisión, la síntesis obtenida del apartado de resultados muestra asociación de polimorfismos de 5HTR2C, LEP, INSIG2, SREBF1 y MC4R con el SM (53,54,57-59), mientras que no se obtuvieron resultados estadísticamente significativos en el estudio de polimorfismos de LEPR, IGF1, IGF2, INSIG1, SCAP y BDNF (50-56)

En cuanto a los resultados obtenidos se debe hacer mención a la variabilidad de resultados en determinados polimorfismos, tal y como se señala en la tabla del Anexo 5. Los polimorfismos rs7799039 LEP, rs1137101 LEPR y rs7566605 INSIG2 fueron estudiados en diferentes análisis obteniendo resultados diferentes (53,57,58). Esto puede ser debido a la prevalencia del SM en la población a estudio, que era mayor en aquellos que presentaron relación estadísticamente significativa. Estos resultados no parecen condicionados por el tipo de AAP usado, ya que los artículos que no presentaron relación polimorfismo-SM fueron los que hicieron uso de una mayor variedad de fármacos antipsicóticos.

Las moléculas estudiadas que mostraron resultados estadísticamente significativos en el desarrollo de SM han sido objeto de estudio de otras investigaciones con conclusiones relevantes.

En esta revisión, el polimorfismo rs12836771 para 5HTR2C mostró resultados estadísticamente significativos (53). Este polimorfismo es un tagSNP de rs3813929. Se ha demostrado que la disminución de los alelos de HTR2C rs518147 C y rs3813929 T conducen a una disminución de la expresión de 5HTR2C, lo que resulta en una menor susceptibilidad a la ganancia de peso inducida por antipsicóticos (60). A pesar de ello, estudios posteriores contradictorios no informaron de la existencia de asociación entre el genotipo -759C/T del gen 5HTR2C y un efecto protector con respecto al aumento de peso corporal inducido por AAP (58,59). Tampoco obtuvo resultados estadísticamente significativos otro estudio transversal incluido en esta revisión que analizó la interacción de 5HTR2C sobre población del Reino Unido (59). Esto podría explicarse si el gen participara en el aumento de peso al inicio del tratamiento, pero tuviese una menor influencia en las consecuencias a largo plazo de ese aumento de peso.

Se obtuvieron resultados reveladores asociados a la molécula de LEP, no así con su receptor LEPR. La leptina es una hormona endocrina que produce el tejido adiposo que inhibe la ingesta de alimentos y aumenta el gasto de energía. Se ha identificado el papel de LEP y LEPR en obesidad, tensión arterial, colesterol y DM (38). En consecuencia, se observó la relación de los

polimorfismos de LEP rs7799039 y LEP 2548 AG/GG con el desarrollo de SM en 2 artículos incluidos en esta revisión (57,59). Sin embargo, un metanálisis en 2005 reveló que la variante rs1137101 LEPR no estaba relacionada con la obesidad (63). Esto solo señala a un polimorfismo concreto de LEPR, por lo que son necesarios más estudios para afirmar que el receptor de leptina no influye en el desarrollo de SM ante el tratamiento con AAP.

También se mostró que la interacción entre LEP y los polimorfismos del receptor 5HTR2C influyó en las principales medidas de la obesidad (57). Esto concuerda con los resultados que demuestran interacciones entre los efectos de la LEP y la función neuronal 5HT2C. El antagonista de 5HTR2C SB242084 atenuó la reducción en la ingesta de alimentos causada por la administración de leptina por lo que 5HTR2C podría estar implicado en la mediación de la anorexia inducida por leptina central (64).

A pesar de la clara relación entre los niveles de insulina y el desarrollo de SM, solo se encontró un estudio que analizara los polimorfismos de los factores de crecimiento insulínico (IGF1 e IGF2), sin obtener resultados estadísticamente significativos (55). Aunque en algunos estudios, los polimorfismos de IGF se asociaron con sensibilidad a la insulina (65), DM1 (66), tejido graso (67) o SM (68), las asociaciones con el IMC o el peso no fueron significativas (69,70). Por lo tanto, es posible que no haya un efecto real de la variación genética en la vía de IGF en los parámetros metabólicos, o solo un efecto limitado.

Sin embargo, el gen 2 inducido por insulina (INSIG2) sí mostró resultados estadísticamente significativos en dos artículos de esta revisión (57,58), ambos sobre población taiwanesa. El primero de ellos apunta al polimorfismo rs7566605 de INSIG2 (57). Este mismo polimorfismo mostró, en un experimento con animales, que la sobreexpresión de este gen causa una reducción en los niveles plasmáticos de triglicéridos (71). Varios estudios siguientes han intentado replicar esta asociación entre rs7566605 y factores determinantes en la obesidad o el metabolismo, pero muchos de los resultados no han sido favorables (72,73). Por otra parte, el único estudio de casos-controles incluido en esta revisión señaló al polimorfismo rs11123469C como posible polimorfismo asociado al desarrollo de SM. Este estudio también analizó el papel de INSIG1, sin encontrar asociación estadísticamente significativa al estudiar sus polimorfismos de manera independiente. Sin embargo, sí mostró interacciones INSIG1 e INSIG2 en los modelos significativos de interacción gen-gen de 3-locus y 4-locus. Estos hallazgos sugieren que el gen INSIG2 podría contribuir al riesgo de SM de forma independiente o interactiva con INSIG1 (58). En otros artículos se han observado resultados estadísticamente significativos en el estudio de diferentes polimorfismos de INSIG2. Se observó que rs17587100 estaba estrechamente

asociado a los niveles de glucosa en ayunas, apoyado por un estudio sobre población alemana que mostró múltiples marcadores del gen INSIG2 asociados con rasgos de homeostasis de la glucosa (74). La gran variedad de polimorfismos de INSIG2 asociados con el IMC y la regulación de la homeostasis de la glucosa apuntan a que esta molécula sea relevante en el desarrollo de SM, necesitando más estudios que corroboren esta hipótesis.

Los resultados positivos de INSIG2 podrían ser relevantes en el mecanismo metabolizador de esteroides, al tratarse de un mediador en dicho proceso mediante su acción sobre la proteína reguladora SCAP e, indirectamente, sobre SREBF1. El único artículo incluido en esta revisión que analizó el papel de ambos genes, solo encontró resultados positivos para el polimorfismo rs11654081T de SREBF1 (54). Trabajos previos ya apuntaban el posible papel de la vía SREBP en los efectos adversos metabólicos inducidos por antipsicóticos. Mediante microarrays, demostraron que los fármacos antipsicóticos clozapina y haloperidol activaron el sistema SREBP (75). En otro estudio, utilizando cultivos celulares de células hepáticas humanas, encontraron que la clozapina, que ha sido muy asociada a efectos adversos metabólicos, tiene una activación muy pronunciada de SREBP (76). Estos hallazgos concuerdan con los resultados del artículo incluido, donde se observó que los portadores de este polimorfismo presentaban mayores tasas de desarrollo de SM ante el tratamiento con clozapina (55).

Se ha demostrado que la señalización alterada de BDNF está involucrada en una variedad de trastornos del sistema nervioso central y periférico, como demencia, esclerosis lateral amiotrófica, depresión y esquizofrenia (77). Un estudio reciente implicó a BDNF en el control del metabolismo de la glucosa, los lípidos y los antioxidantes, que se considera una señal anorexigénica en el control central de la ingesta de alimentos (78). A pesar de haberse relacionado el papel del factor neurotrófico BDNF en el aumento de peso, el estudio sobre población china que analizó el papel de la mutación Val66Met de BDNF no halló relación estadísticamente significativa con el desarrollo de SM (50). Sin embargo, este estudio observó que el impacto del genotipo Met/Met en el desarrollo SM y el aumento de los niveles de glucosa solo se detectó en pacientes masculinos. Hasta la fecha, este es el primer estudio que evalúa la variación sexual en los efectos del polimorfismo Val66Met en el SM. Estudios previos demostraron que existe una correlación significativa entre el aumento de los niveles de glucosa y el alelo BDNF Met en la población general (79). También se ha observado que el alelo Met para BDNF solo y/o en combinación con antipsicóticos se asocia con valores más altos de resistencia a la insulina (80). Teniendo en cuenta los resultados, se puede suponer que el genotipo Val66Met para BDNF confiere susceptibilidad a desarrollar SM al disminuir la acción de la insulina en los tejidos periféricos.

La última de las moléculas peptídicas incluida en esta revisión fue la hormona hipotalámica melanocortina 4. El estudio sobre población taiwanesa que analizó la relación de MC4R con el desarrollo de SM, detectó asociación estadísticamente significativa en el polimorfismo rs2229616 de MC4R (57). Una variedad de estudios que analizaron variantes genéticas de manera individual, genéticos individuales han examinado su papel en los parámetros relacionados con el metabolismo, IMC y distribución de la grasa corporal en poblaciones chinas y europeas (81–84). Un metanálisis en poblaciones europeas informó de un pequeño efecto pero significativo del marcador rs17782313 en el IMC (85). Este polimorfismo no fue analizado en el estudio incluido en este artículo. Todo ello nos hace necesitar más estudios de gran escala que nos permitan determinar los polimorfismos de MC4R asociados al desarrollo de SM con AAP.

En cuanto a la calidad metodológica de los estudios se debe destacar la falta de ensayos clínicos, siendo incluidos 6 estudios trasversales y 1 estudio de casos-controles. También se debe tener en cuenta que el análisis de polimorfismos de cada molécula es limitado, y las posibilidades de diferentes polimorfismos en cada molécula son incontables. Además, los AAP a estudio variaron en cada artículo incluido, desde estudiar la interacción de solo 1 antipsicótico hasta determinar la interacción de 6 de ellos. De igual modo, la duración de tratamiento y la prevalencia de SM en las poblaciones también fueron diferentes. Todo ello implica la existencia de numerosos sesgos al analizar los estudios en común, dificultando desarrollar conclusiones con alta certeza. De este modo, no es posible determinar una relación causal entre los polimorfismos encontrados y el desarrollo del SM. Del mismo modo, con los estudios hayados, tampoco podemos inferir una vinculación clara entre los AAP y los polimorfismos asociados a péptidos, puesto que la relación observada en los estudios podría mostrar una simple coexistencia de ambos factores sin que hubiese un efecto sumatorio de ambas posibles causas de SM. Debido al proceso metodológico seguido en estos estudios, solo podemos afirmar la existencia de mayor prevalencia de estas mutaciones en los individuos con esquizofrenia y tratamiento AAP. Aún así, cabe destacar que muchos de estos estudios fueron realizados sobre poblaciones ingresadas en unidades de Salud Mental, por lo que la alimentación y la ingesta de alcohol y otras sustancias estaban controladas. Esto permite controlar en cierta medida factores de confusión determinantes en el desarrollo de SM.

Otro aspecto importante a tratar en cuanto a la metodología aplicada es la escasa variabilidad de etnias estudiadas. La mayor parte de las poblaciones de los estudios son asiáticas (53,54,56–58), siendo solo 2 estudios sobre población caucásica europea (55,59). Sabemos que los criterios de SM según IDF varían según la raza, que la prevalencia de SM es mayor en razas asiáticas (86)

y que en población con esquizofrenia la prevalencia de SM también puede variar según raza (87), de modo que los resultados de dichos estudios aplicados sobre población de otras etnias podrían mostrar resultados diferentes. Por todo ello, es evidente que son necesarios más estudios que investiguen la relación del SM con los polimorfismos asociados a péptidos y el tratamiento AAP sobre poblaciones de otras etnias y con metodologías de mayor evidencia científica.

Otra posible limitación de esta revisión es el objeto de interés establecido. La pregunta de la revisión se trata de un tema de interés reciente, debido a que el uso habitual de AAP se inició en la década de los 80 (88), por lo que solo se encontraron resultados de menos de 15 años de antigüedad. A ello se suma que solo fue objeto de interés en nuestra revisión aquellos polimorfismos asociados a péptidos, debido a futuras líneas de investigación que se pretenden llevar a cabo. Todo ello puede haber influido para que en la estrategia de búsqueda realizada solo pudiesen incluirse definitivamente 7 artículos. Será necesario esperar a que se desarrollen más investigaciones con en este campo para poder realizar una revisión sistemática y/o meta-análisis con resultados contundentes.

8. CONCLUSIONES DE LOS AUTORES

La existencia de SM tras el tratamiento con AAP es innegable y la relación en su desarrollo con determinados polimorfismos de moléculas peptídicas es un hecho. De igual manera, su relación con el tratamiento AAP ha demostrado ser un factor implicado. Las moléculas que parecen estar más relacionadas con el desarrollo de SM en el tratamiento con AAP son de 5HTR2C, LEP, INSIG2, SREBF1 y MC4R. Aun así, no existe suficiente evidencia hasta el momento para apuntar como causantes de este efecto a las mutaciones de estas moléculas peptídicas. Desde el punto de vista del mundo de la investigación, los resultados obtenidos pueden servir para desarrollar nuevas líneas de investigación y avanzar en las ya iniciadas. Por ello, se necesitan estudios que investiguen la relación causa-efecto para poder hacer uso de estos conocimientos en la práctica clínica, permitiendo prevenir el desarrollo de SM en una población tan en riesgo como son las personas con esquizofrenia y tratamiento AAP.

9. BIBLIOGRAFÍA

1. American Psychiatric Association. JJ, Lopez Ibor Aliño JJ, Valdés Miyar M. DSM IV tr: breviario. Criterios diagnósticos [Internet]. Barcelona [etc.] : Masson; 2002 [citado 11 de enero de 2019]. 347 p. Disponible en: http://cataleg.uji.es/record=b1206209~S1*spi
2. Palomo, T.; Jiménez-Arriero MA. Manual de Psiquiatría. Palomo T, Jiménez-Arriero MÁ, Fernández Liria A, editores. Vol. 16, Revista del Hospital Psiquiatrico de la Habana. Madrid; 2009. 267-297 p.
3. Sadock BJ, Sadock VA, Sussman N, Cancro R, Ahmad S. Kaplan & Sadock manual de bolsillo de psiquiatría clínica / Benjamin J. Sadock, Virginia A. Sadock ; editor consultor y ed. col., Robert Cancro, Norman Sussman, Samoon Ahmad [Internet]. Philadelphia : Lippincott Williams; 2008 [citado 11 de enero de 2019]. 474 p. Disponible en: http://cataleg.uji.es/record=b1254117~S1*spi
4. Buchanan RW, Vladar K, Barta PE, Pearlson GD. Structural Evaluation of the Prefrontal Cortex in Schizophrenia. Am J Psychiatry [Internet]. agosto de 1998 [citado 2 de mayo de 2019];155(8):1049-55. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9699693>
5. Breier A, Buchanan RW, Elkashef A, Munson RC, Kirkpatrick B, Gellad F. Brain morphology and schizophrenia. A magnetic resonance imaging study of limbic, prefrontal cortex, and caudate structures. Arch Gen Psychiatry [Internet]. diciembre de 1992 [citado 2 de mayo de 2019];49(12):921-6. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1449382>
6. Kandel ER, Schwartz JH. Principles of neural science [Internet]. 5a ed. New York [etc.] : McGraw-Hill ; 2012 [citado 17 de febrero de 2019]. 1709 p. Disponible en: http://cataleg.uji.es/record=b1352154~S1*spi
7. Haines DE. Principios de neurociencia : aplicaciones básicas y clínicas [Internet]. [citado 17 de febrero de 2019]. 535 p. Disponible en: https://cataleg.uji.es/search~S1*spi?/Xhaines&searchscope=1&SORT=DZ/Xhaines&searchscope=1&SORT=DZ&extended=0&SUBKEY=haines/1%2C46%2C46%2CB/frameset&FF=Xhaines&searchscope=1&SORT=DZ&5%2C5%2C
8. Obiols JE, Carulla M. BASES BIOLÓGICAS DE LA ESQUIZOFRENIA: ASPECTOS NEUROQUÍMICOS Y NEUROANATÓMICOS [Internet]. Vol. 6, Psicología Conductual. 1998 [citado 2 de mayo de 2019]. Disponible en: https://s3.amazonaws.com/academia.edu.documents/34981236/ezquizo_bases_neuro.pdf?AWSAccessKeyId=AKIAIWOWYYGZ2Y53UL3A&Expires=1556802625&Signature=lrR

4yoLWoiCXyogdrOCHpsetvz8%3D&response-content-disposition=inline%3B
filename%3DBASES_BIOLOGICAS_DE_LA_ESQUIZOFRENIA_ASP.pdf

9. Meyer JS 1947-, Quenzer LF, Rice SA, Yates JR. Psychopharmacology : drugs, the brain, and behavior [Internet]. New York, NY : Oxford University Press; 2018 [citado 19 de marzo de 2019]. xxii, 722. Disponible en: http://cataleg.uji.es/record=b1448909~S1*spi
10. Tran E, Rouillon F, Loze J-Y, Casadebaig F, Philippe A, Vitry F, et al. Cancer mortality in patients with schizophrenia: an 11-year prospective cohort study. Cancer [Internet]. 1 de agosto de 2009 [citado 10 de febrero de 2019];115(15):3555-62. Disponible en: <http://doi.wiley.com/10.1002/cncr.24383>
11. Newcomer JW. Antipsychotic medications: metabolic and cardiovascular risk. J Clin Psychiatry [Internet]. 2007 [citado 10 de febrero de 2019];68 Suppl 4:8-13. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17539694>
12. von Hausswolff-Juhlin Y, Bjartveit M, Lindström E, Jones P. Schizophrenia and physical health problems. Acta Psychiatr Scand Suppl [Internet]. febrero de 2009 [citado 10 de febrero de 2019];119(438):15-21. Disponible en: <http://doi.wiley.com/10.1111/j.1600-0447.2008.01309.x>
13. De Hert M, van Winkel R, Van Eyck D, Hanssens L, Wampers M, Scheen A, et al. Prevalence of diabetes, metabolic syndrome and metabolic abnormalities in schizophrenia over the course of the illness: a cross-sectional study. Clin Pract Epidemiol Ment Heal [Internet]. 27 de junio de 2006 [citado 10 de febrero de 2019];2(1):14. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16803620>
14. Mukherjee S, Schnur DB, Reddy R. Family history of type 2 diabetes in schizophrenic patients. Lancet (London, England) [Internet]. 4 de marzo de 1989 [citado 10 de febrero de 2019];1(8636):495. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2563862>
15. Katzung BG, Trevor AJ, Arias Rebatet G. Farmacología básica y clínica [Internet]. [citado 19 de marzo de 2019]. Disponible en: https://cataleg.uji.es/search~S1*spi?/Xfarmacologia+lange&searchscope=1&SORT=DZ/Xfarmacologia+lange&searchscope=1&SORT=DZ&extended=0&SUBKEY=farmacologia+lange/1%2C3%2C3%2CB/frameset&FF=Xfarmacologia+lange&searchscope=1&SORT=DZ&1%2C1%2C
16. Cornier M-A, Dabelea D, Hernandez TL, Lindstrom RC, Steig AJ, Stob NR, et al. The

- metabolic syndrome. *Endocr Rev* [Internet]. diciembre de 2008 [citado 10 de febrero de 2019];29(7):777-822. Disponible en: <https://academic.oup.com/edrv/article-lookup/doi/10.1210/er.2008-0024>
17. Finucane MM, Stevens GA, Cowan MJ, Danaei G, Lin JK, Paciorek CJ, et al. National, regional, and global trends in body-mass index since 1980: systematic analysis of health examination surveys and epidemiological studies with 960 country-years and 9·1 million participants. *Lancet* [Internet]. 12 de febrero de 2011 [citado 10 de febrero de 2019];377(9765):557-67. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21295846>
 18. Fernández-Bergés D, Cabrera de León A, Sanz H, Elosua R, Guembe MJ, Alzamora M, et al. Metabolic syndrome in Spain: prevalence and coronary risk associated with harmonized definition and WHO proposal. DARIOS study. *Rev Esp Cardiol (Engl Ed)* [Internet]. marzo de 2012 [citado 10 de febrero de 2019];65(3):241-8. Disponible en: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0300893211008840>
 19. Kahn R, Buse J, Ferrannini E, Stern M, American Diabetes Association, European Association for the Study of Diabetes. The metabolic syndrome: time for a critical appraisal: joint statement from the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. *Diabetes Care* [Internet]. septiembre de 2005 [citado 10 de febrero de 2019];28(9):2289-304. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16123508>
 20. Reaven GM. The metabolic syndrome: is this diagnosis necessary? *Am J Clin Nutr* [Internet]. 1 de junio de 2006 [citado 10 de febrero de 2019];83(6):1237-47. Disponible en: <https://academic.oup.com/ajcn/article/83/6/1237/4633091>
 21. Gami AS, Witt BJ, Howard DE, Erwin PJ, Gami LA, Somers VK, et al. Metabolic syndrome and risk of incident cardiovascular events and death: a systematic review and meta-analysis of longitudinal studies. *J Am Coll Cardiol* [Internet]. 30 de enero de 2007 [citado 10 de febrero de 2019];49(4):403-14. Disponible en: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0735109706026581>
 22. Girman CJ, Rhodes T, Mercuri M, Pyörälä K, Kjekshus J, Pedersen TR, et al. The metabolic syndrome and risk of major coronary events in the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S) and the Air Force/Texas Coronary Atherosclerosis Prevention Study (AFCAPS/TexCAPS). *Am J Cardiol* [Internet]. 15 de enero de 2004 [citado 10 de febrero de 2019];93(1):10-16. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2003.11.010>

- de 2019];93(2):136-41. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14715336>
23. McNeill AM, Rosamond WD, Girman CJ, Golden SH, Schmidt MI, East HE, et al. The metabolic syndrome and 11-year risk of incident cardiovascular disease in the atherosclerosis risk in communities study. *Diabetes Care* [Internet]. febrero de 2005 [citado 10 de febrero de 2019];28(2):385-90. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15677797>
 24. Sattar N, Gaw A, Scherbakova O, Ford I, O'Reilly DSJ, Haffner SM, et al. Metabolic syndrome with and without C-reactive protein as a predictor of coronary heart disease and diabetes in the West of Scotland Coronary Prevention Study. *Circulation* [Internet]. 29 de julio de 2003 [citado 10 de febrero de 2019];108(4):414-9. Disponible en: <https://www.ahajournals.org/doi/10.1161/01.CIR.0000080897.52664.94>
 25. Reaven GM. Banting Lecture 1988. Role of insulin resistance in human disease. 1988. *Nutrition* [Internet]. enero de 1997 [citado 10 de febrero de 2019];13(1):65; discussion 64, 66. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9058458>
 26. Universidad Nacional Mayor de San Marcos. Facultad de Medicina. JC. Anales de la Facultad de Medicina. Síndrome metabólico: concepto y aplicación práctica. [Internet]. Vol. 74, Anales de la Facultad de Medicina. Facultad de Medicina San Fernando de la Universidad Nacional Mayor de San Marcos; 2013 [citado 10 de febrero de 2019]. 315-320 p. Disponible en: http://www.scielo.org.pe/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1025-55832013000400009&lng=es
 27. Grundy SM, Cleeman JI, Merz CNB, Brewer HB, Clark LT, Hunninghake DB, et al. Implications of Recent Clinical Trials for the National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III Guidelines. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* [Internet]. agosto de 2004 [citado 10 de febrero de 2019];24(8):e149-61. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15297292>
 28. Oh J, Kim J-Y, Park S, Youn J-C, Son NH, Shin D-J, et al. The relationship between insulin-like growth factor-1 and metabolic syndrome, independent of adiponectin. *Clin Chim Acta* [Internet]. febrero de 2012 [citado 10 de febrero de 2019];413(3-4):506-10. Disponible en: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0009898111006449>
 29. Venkatasubramanian G, Chittiprol S, Neelakantachar N, Shetty T, Gangadhar BN. Effect of antipsychotic treatment on Insulin-like Growth Factor-1 and cortisol in schizophrenia:

- A longitudinal study. *Schizophr Res* [Internet]. junio de 2010 [citado 10 de febrero de 2019];119(1-3):131-7. Disponible en: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0920996410000861>
30. Wysokiński A, Kowman M, Kłoszewska I. The prevalence of metabolic syndrome and Framingham cardiovascular risk scores in adult inpatients taking antipsychotics - a retrospective medical records review. *Psychiatr Danub* [Internet]. septiembre de 2012 [citado 10 de febrero de 2019];24(3):314-22. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23013638>
31. 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* [Internet]. marzo de 2013 [citado 10 de febrero de 2019];39(2):306-18. Disponible en: <https://academic.oup.com/schizophreniabulletin/article-lookup/doi/10.1093/schbul/sbr148>
32. Henderson DC, Vincenzi B, Andrea N V, Ulloa M, Copeland PM. Pathophysiological mechanisms of increased cardiometabolic risk in people with schizophrenia and other severe mental illnesses. *The Lancet Psychiatry* [Internet]. mayo de 2015 [citado 10 de febrero de 2019];2(5):452-64. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26360288>
33. Nash AI. Crosstalk between insulin and dopamine signaling: A basis for the metabolic effects of antipsychotic drugs. *J Chem Neuroanat* [Internet]. octubre de 2017 [citado 10 de febrero de 2019];83-84:59-68. Disponible en: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0891061816300692>
34. Correll CU, Frederickson AM, Kane JM, Manu P. Does antipsychotic polypharmacy increase the risk for metabolic syndrome? *Schizophr Res* [Internet]. enero de 2007 [citado 10 de febrero de 2019];89(1-3):91-100. Disponible en: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0920996406003641>
35. Bai YM, Chen TT, Yang W-S, Chi Y-C, Lin C-C, Liou Y-J, et al. Association of adiponectin and metabolic syndrome among patients taking atypical antipsychotics for schizophrenia: A cohort study. *Schizophr Res* [Internet]. junio de 2009 [citado 10 de febrero de 2019];111(1-3):1-8. Disponible en: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0920996409001133>

36. Penninx BWJH, Lange SMM. Metabolic syndrome in psychiatric patients: Overview, mechanisms, and implications. *Dialogues Clin Neurosci*. 2018;20(1):63-73.
37. De Hert M, Schreurs V, Sweers K, Van Eyck D, Hanssens L, Sinko S, et al. Typical and atypical antipsychotics differentially affect long-term incidence rates of the metabolic syndrome in first-episode patients with schizophrenia: a retrospective chart review. *Schizophr Res [Internet]*. abril de 2008 [citado 10 de febrero de 2019];101(1-3):295-303. Disponible en: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0920996408000935>
38. Bernstein HG, Dobrowolny H, Bogerts B, Keilhoff G, Steiner J. The hypothalamus and neuropsychiatric disorders: psychiatry meets microscopy. *Cell Tissue Res*. 2019;375(1):243-58.
39. Busse S, Bernstein H-G, Busse M, Biela H, Brisch R, Mawrin C, et al. Reduced density of hypothalamic VGF-immunoreactive neurons in schizophrenia: a potential link to impaired growth factor signaling and energy homeostasis. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci [Internet]*. 14 de agosto de 2012 [citado 19 de marzo de 2019];262(5):365-74. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22167530>
40. Fernø J, Varela L, Skrede S, Vázquez MJ, Nogueiras R, Diéguez C, et al. Olanzapine-induced hyperphagia and weight gain associate with orexigenic hypothalamic neuropeptide signaling without concomitant AMPK phosphorylation. Gaetani S, editor. *PLoS One [Internet]*. 13 de junio de 2011 [citado 19 de marzo de 2019];6(6):e20571. Disponible en: <https://dx.plos.org/10.1371/journal.pone.0020571>
41. Grima Serrano A. Síndrome metabólico [Internet]. 2010 [citado 14 de abril de 2019]. Disponible en: <https://secardiologia.es/images/publicaciones/libros/2009-sec-monografia-sindrome-metabolico.pdf>
42. Yabe D, Brown MS, Goldstein JL. Insig-2, a second endoplasmic reticulum protein that binds SCAP and blocks export of sterol regulatory element-binding proteins. *Proc Natl Acad Sci U S A [Internet]*. 1 de octubre de 2002 [citado 14 de abril de 2019];99(20):12753-8. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12242332>
43. Lyons WE, Mamounas LA, Ricaurte GA, Coppola V, Reid SW, Bora SH, et al. Brain-derived neurotrophic factor-deficient mice develop aggressiveness and hyperphagia in conjunction with brain serotonergic abnormalities. *Proc Natl Acad Sci U S A [Internet]*. 21 de diciembre de 1999 [citado 7 de abril de 2019];96(26):15239-44. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10611369>

44. Gray J, Yeo GSH, Cox JJ, Morton J, Adlam A-LR, Keogh JM, et al. Hyperphagia, Severe Obesity, Impaired Cognitive Function, and Hyperactivity Associated With Functional Loss of One Copy of the Brain-Derived Neurotrophic Factor (BDNF) Gene. *Diabetes* [Internet]. 1 de diciembre de 2006 [citado 7 de abril de 2019];55(12):3366-71. Disponible en: <http://diabetes.diabetesjournals.org/cgi/doi/10.2337/db06-0550>
45. Fox EA, Byerly MS. A mechanism underlying mature-onset obesity: evidence from the hyperphagic phenotype of brain-derived neurotrophic factor mutants. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* [Internet]. junio de 2004 [citado 7 de abril de 2019];286(6):R994-1004. Disponible en: <http://www.physiology.org/doi/10.1152/ajpregu.00727.2003>
46. Duan W, Guo Z, Jiang H, Ware M, Mattson MP. Reversal of Behavioral and Metabolic Abnormalities, and Insulin Resistance Syndrome, by Dietary Restriction in Mice Deficient in Brain-Derived Neurotrophic Factor. *Endocrinology* [Internet]. junio de 2003 [citado 7 de abril de 2019];144(6):2446-53. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12746306>
47. Ribasés M, Gratacòs M, Fernández-Aranda F, Bellodi L, Boni C, Anderluh M, et al. Association of BDNF with restricting anorexia nervosa and minimum body mass index: a family-based association study of eight European populations. *Eur J Hum Genet* [Internet]. 22 de abril de 2005 [citado 7 de abril de 2019];13(4):428-34. Disponible en: <http://www.nature.com/articles/5201351>
48. Zai GCM, Zai CCH, Chowdhury NI, Tiwari AK, Souza RP, Lieberman JA, et al. The role of brain-derived neurotrophic factor (BDNF) gene variants in antipsychotic response and antipsychotic-induced weight gain. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* [Internet]. 1 de octubre de 2012 [citado 7 de abril de 2019];39(1):96-101. Disponible en: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0278584612001169>
49. Tsai A, Liou Y-J, Hong C-J, Wu C-L, Tsai S-J, Bai YM. Association study of brain-derived neurotrophic factor gene polymorphisms and body weight change in schizophrenic patients under long-term atypical antipsychotic treatment. *Neuromolecular Med* [Internet]. 29 de diciembre de 2011 [citado 7 de abril de 2019];13(4):328-33. Disponible en: <http://link.springer.com/10.1007/s12017-011-8159-5>
50. Zhang J-P, Lencz T, Geisler S, DeRosse P, Bromet EJ, Malhotra AK. Genetic variation in BDNF is associated with antipsychotic treatment resistance in patients with schizophrenia. *Schizophr Res* [Internet]. mayo de 2013 [citado 7 de abril de 2019];146(1-

3):285-8.

Disponible

en:

<https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0920996413000583>

51. Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG, PRISMA Group TP. Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement. PLoS Med [Internet]. 21 de julio de 2009 [citado 24 de febrero de 2019];6(7):e1000097. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19621072>
52. Cook DA, West CP. Conducting systematic reviews in medical education: a stepwise approach. Med Educ [Internet]. octubre de 2012 [citado 24 de febrero de 2019];46(10):943-52. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22989128>
53. Puangpetch A, Unaharassamee W, Jiratjintana N, Koomdee N, Sukasem C. Genetic polymorphisms of HTR2C, LEP and LEPR on metabolic syndromes in patients treated with atypical antipsychotic drugs. J Pharm Pharmacol. 2018;70(4):536-42.
54. Yang L, Chen J, Li Y, Wang Y, Liang S, Shi Y, et al. Association between SCAP and SREBF1 gene polymorphism1. Yang L, Chen J, Li Y, Wang Y, Liang S, Shi Y, et al. Association between SCAP and SREBF1 gene polymorphisms and metabolic syndrome in schizophrenia patients treated with atypical antipsychotics. Worl. World J Biol Psychiatry. 2016;17(6):467-74.
55. Moons T, Hert M De. No association between genetic or epigenetic variation in insulin growth factors and antipsychotic-induced metabolic disturbances in a cross-sectional sample. 2014;15:951-62.
56. Zhang Y, Chen M, Wu Z, Chen J, Yu S, Fang Y, et al. Association Study of Val66Met Polymorphism in Brain-Derived Neurotrophic Factor Gene with Clozapine-Induced Metabolic Syndrome: Preliminary Results. PLoS One. 2013;8(8).
57. Kuo PH, Kao CF, Chen PY, Chen CH, Tsai YS, Lu ML, et al. Polymorphisms of INSIG2, MC4R, and LEP are associated with obesity-and metabolic-related traits in schizophrenic patients. J Clin Psychopharmacol. 2011;31(6):705-11.
58. Liou YJ, Bai YM, Lin E, Chen JY, Chen TT, Hong CJ, et al. Gene-gene interactions of the INSIG1 and INSIG2 in metabolic syndrome in schizophrenic patients treated with atypical antipsychotics. Pharmacogenomics J [Internet]. 2012;12(1):54-61. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1038/tpj.2010.74>
59. Yevtushenko OO, Cooper SJ, O'Neill R, Doherty JK, Woodside J V., Reynolds GP. Influence

- of 5-HT_{2C} receptor and leptin gene polymorphisms, smoking and drug treatment on metabolic disturbances in patients with schizophrenia. *Br J Psychiatry*. 2008;192(6):424-8.
60. Reynolds GP, Hill MJ, Kirk SL. The 5-HT_{2C} receptor and antipsychotic-induced weight gain – mechanisms and genetics. *J Psychopharmacol* [Internet]. 30 de julio de 2006 [citado 30 de abril de 2019];20(4_suppl):15-8. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16785265>
 61. Park Y-M, Cho J-H, Kang S-G, Choi J-E, Lee S-H, Kim L, et al. Lack of association between the -759C/T polymorphism of the 5-HT_{2C} receptor gene and olanzapine-induced weight gain among Korean schizophrenic patients. *J Clin Pharm Ther* [Internet]. 17 de febrero de 2008 [citado 30 de abril de 2019];33(1):55-60. Disponible en: <http://doi.wiley.com/10.1111/j.1365-2710.2008.00872.x>
 62. Theisen FM, Hinney A, Brömel T, Heinzl-Gutenbrunner M, Martin M, Krieg J-C, et al. Lack of association between the -759C/T polymorphism of the 5-HT_{2C} receptor gene and clozapine-induced weight gain among German schizophrenic individuals. *Psychiatr Genet* [Internet]. septiembre de 2004 [citado 30 de abril de 2019];14(3):139-42. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15318026>
 63. Paracchini V, Pedotti P, Taioli E. Genetics of Leptin and Obesity: A HuGE Review. *Am J Epidemiol* [Internet]. 15 de julio de 2005 [citado 30 de abril de 2019];162(2):101-14. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15972940>
 64. von Meyenburg C, Langhans W, Hrupka BJ. Evidence for a role of the 5-HT_{2C} receptor in central lipopolysaccharide-, interleukin-1 beta-, and leptin-induced anorexia. *Pharmacol Biochem Behav* [Internet]. marzo de 2003 [citado 30 de abril de 2019];74(4):1025-31. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12667918>
 65. Sookoian S, Fernandez Gianotti T, Gemma C, Burgueño AL, Pirola CJ. Role of genetic variation in insulin-like growth factor 1 receptor on insulin resistance and arterial hypertension. *J Hypertens* [Internet]. febrero de 2010 [citado 30 de abril de 2019];28(6):1. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20179633>
 66. Concannon P, Onengut-Gumuscu S, Todd JA, Smyth DJ, Pociot F, Bergholdt R, et al. A human type 1 diabetes susceptibility locus maps to chromosome 21q22.3. *Diabetes* [Internet]. 1 de octubre de 2008 [citado 30 de abril de 2019];57(10):2858-61. Disponible en: <http://diabetes.diabetesjournals.org/cgi/doi/10.2337/db08-0753>

67. Fehringer G, Ozcelik H, Knight JA, Paterson AD, Boyd NF. Association between IGF1 CA microsatellites and mammographic density, anthropometric measures, and circulating IGF-I levels in premenopausal Caucasian women. *Breast Cancer Res Treat* [Internet]. 11 de julio de 2009 [citado 30 de abril de 2019];116(2):413-23. Disponible en: <http://link.springer.com/10.1007/s10549-008-0146-7>
68. Mora M, Perales MJ, Serra-Prat M, Palomera E, Buquet X, Oriola J, et al. Aging phenotype and its relationship with IGF-I gene promoter polymorphisms in elderly people living in Catalonia. *Growth Horm IGF Res* [Internet]. junio de 2011 [citado 30 de abril de 2019];21(3):174-80. Disponible en: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1096637411000232>
69. Fehringer G, Ozcelik H, Knight JA, Paterson AD, Dite GS, Giles GG, et al. Family-based association study of IGF1 microsatellites and height, weight, and body mass index. *J Hum Genet* [Internet]. 19 de abril de 2010 [citado 30 de abril de 2019];55(4):255-8. Disponible en: <http://www.nature.com/articles/jhg201017>
70. Tobi EW, Slagboom PE, van Dongen J, Kremer D, Stein AD, Putter H, et al. Prenatal famine and genetic variation are independently and additively associated with DNA methylation at regulatory loci within IGF2/H19. Lyko F, editor. *PLoS One* [Internet]. 30 de mayo de 2012 [citado 30 de abril de 2019];7(5):e37933. Disponible en: <https://dx.plos.org/10.1371/journal.pone.0037933>
71. Takaishi K, Duplomb L, Wang M-Y, Li J, Unger RH. Hepatic insig-1 or -2 overexpression reduces lipogenesis in obese Zucker diabetic fatty rats and in fasted/refed normal rats. *Proc Natl Acad Sci* [Internet]. 4 de mayo de 2004 [citado 30 de abril de 2019];101(18):7106-11. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15096598>
72. Hotta K, Nakamura M, Nakata Y, Matsuo T, Kamohara S, Kotani K, et al. INSIG2 gene rs7566605 polymorphism is associated with severe obesity in Japanese. *J Hum Genet* [Internet]. 10 de septiembre de 2008 [citado 30 de abril de 2019];53(9):857-62. Disponible en: <http://www.nature.com/doifinder/10.1007/s10038-008-0317-8>
73. Oki K, Yamane K, Kamei N, Asao T, Awaya T, Kohno N. The single nucleotide polymorphism upstream of insulin-induced gene 2 (INSIG2) is associated with the prevalence of hypercholesterolaemia, but not with obesity, in Japanese American women. *Br J Nutr* [Internet]. 23 de febrero de 2009 [citado 30 de abril de 2019];101(2):205-11. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19111111>

- 2019];101(3):322-7. Disponible en: https://www.cambridge.org/core/product/identifier/S0007114508006557/type/journal_article
74. Le Hellard S, Theisen FM, Haberhausen M, Raeder MB, Fernø J, Gebhardt S, et al. Association between the insulin-induced gene 2 (INSIG2) and weight gain in a German sample of antipsychotic-treated schizophrenic patients: perturbation of SREBP-controlled lipogenesis in drug-related metabolic adverse effects? *Mol Psychiatry* [Internet]. 15 de marzo de 2009 [citado 30 de abril de 2019];14(3):308-17. Disponible en: <http://www.nature.com/articles/4002133>
 75. Fernø J, Raeder MB, Vik-Mo AO, Skrede S, Glambek M, Tronstad K-J, et al. Antipsychotic drugs activate SREBP-regulated expression of lipid biosynthetic genes in cultured human glioma cells: a novel mechanism of action? *Pharmacogenomics J* [Internet]. 19 de octubre de 2005 [citado 1 de mayo de 2019];5(5):298-304. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16027736>
 76. Raeder MB, Fernø J, Vik-Mo AO, Steen VM. SREBP activation by antipsychotic- and antidepressant-drugs in cultured human liver cells: relevance for metabolic side-effects? *Mol Cell Biochem* [Internet]. 1 de septiembre de 2006 [citado 1 de mayo de 2019];289(1-2):167-73. Disponible en: <http://link.springer.com/10.1007/s11010-006-9160-4>
 77. Travaglia A, La Mendola D, Magri A, Nicoletti VG, Pietropaolo A, Rizzarelli E. Copper, BDNF and Its N-terminal domain: inorganic features and biological perspectives. *Chemistry* [Internet]. 3 de diciembre de 2012 [citado 1 de mayo de 2019];18(49):15618-31. Disponible en: <http://doi.wiley.com/10.1002/chem.201202775>
 78. Chaldakov GN, Tonchev AB, Aloe L. NGF and BDNF: from nerves to adipose tissue, from neurokines to metabokines. *Riv Psichiatri* [Internet]. [citado 1 de mayo de 2019];44(2):79-87. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20066808>
 79. Raz N, Dahle CL, Rodrigue KM, Kennedy KM, Land SJ, Jacobs BS. Brain-derived neurotrophic factor Val66Met and blood glucose: a synergistic effect on memory. *Front Hum Neurosci* [Internet]. 2008 [citado 1 de mayo de 2019];2:12. Disponible en: <http://journal.frontiersin.org/article/10.3389/neuro.09.012.2008/abstract>
 80. Friedel S, Horro FF, Wermter AK, Geller F, Dempfle A, Reichwald K, et al. Mutation screen of the brain derived neurotrophic factor gene (BDNF): identification of several genetic variants and association studies in patients with obesity, eating disorders, and attention-

- deficit/hyperactivity disorder. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet* [Internet]. 5 de enero de 2005 [citado 1 de mayo de 2019];132B(1):96-9. Disponible en: <http://doi.wiley.com/10.1002/ajmg.b.30090>
81. Cheung CY, Tso AWK, Cheung BM, Xu A, Ong KL, Fong CH, et al. Obesity susceptibility genetic variants identified from recent genome-wide association studies: implications in a Chinese population. *J Clin Endocrinol Metab* [Internet]. 1 de marzo de 2010 [citado 1 de mayo de 2019];95(3):1395-403. Disponible en: <https://academic.oup.com/jcem/article/95/3/1395/2597470>
 82. Bauer F, Elbers CC, Adan RA, Loos RJ, Onland-Moret NC, Grobbee DE, et al. Obesity genes identified in genome-wide association studies are associated with adiposity measures and potentially with nutrient-specific food preference. *Am J Clin Nutr* [Internet]. 1 de octubre de 2009 [citado 1 de mayo de 2019];90(4):951-9. Disponible en: <https://academic.oup.com/ajcn/article/90/4/951/4597055>
 83. Cauchi S, Stutzmann F, Cavalcanti-Proença C, Durand E, Pouta A, Hartikainen A-L, et al. Combined effects of MC4R and FTO common genetic variants on obesity in European general populations. *J Mol Med (Berl)* [Internet]. mayo de 2009 [citado 1 de mayo de 2019];87(5):537-46. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19255736>
 84. Haupt A, Thamer C, Heni M, Tschritter O, Machann J, Schick F, et al. Impact of variation near MC4R on whole-body fat distribution, liver fat, and weight loss. *Obesity (Silver Spring)* [Internet]. octubre de 2009 [citado 1 de mayo de 2019];17(10):1942-5. Disponible en: <http://doi.wiley.com/10.1038/oby.2009.233>
 85. Loos RJF, Lindgren CM, Li S, Wheeler E, Zhao JH, Prokopenko I, et al. Common variants near MC4R are associated with fat mass, weight and risk of obesity. *Nat Genet* [Internet]. 4 de junio de 2008 [citado 1 de mayo de 2019];40(6):768-75. Disponible en: <http://www.nature.com/articles/ng.140>
 86. Krishnadath ISK, Toelsie JR, Hofman A, Jaddoe VW V. Ethnic disparities in the prevalence of metabolic syndrome and its risk factors in the Suriname Health Study: a cross-sectional population study. *BMJ Open* [Internet]. 2016 [citado 30 de abril de 2019];6(12):e013183. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27927663>
 87. Heiskanen T, Niskanen L, Lyytikäinen R, Saarinen PI, Hintikka J. Metabolic syndrome in patients with schizophrenia. *J Clin Psychiatry* [Internet]. mayo de 2003 [citado 30 de abril de 2019];64(5):575-9. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12755662>

88. Shen WW. A history of antipsychotic drug development. *Compr Psychiatry* [Internet]. 1 de noviembre de 1999 [citado 1 de mayo de 2019];40(6):407-14. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0010440X99900822>
89. Bonaccorso S, Sodhi M, Li J, Bobo W V, Chen Y, Tumuklu M, et al. The brain-derived neurotrophic factor (BDNF) Val66Met polymorphism is associated with increased body mass index and insulin resistance measures in bipolar disorder and schizophrenia. *Bipolar Disord* [Internet]. agosto de 2015 [citado 1 de mayo de 2019];17(5):528-35. Disponible en: <http://doi.wiley.com/10.1111/bdi.12294>
90. de Kuijper G, Mulder H, Evenhuis H, Scholte F, Visser F, Hoekstra PJ. Determinants of physical health parameters in individuals with intellectual disability who use long-term antipsychotics. *Res Dev Disabil* [Internet]. septiembre de 2013 [citado 1 de mayo de 2019];34(9):2799-809. Disponible en: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S089142221300200X>
91. Brandl EJ, Frydrychowicz C, Tiwari AK, Lett TAP, Kitzrow W, Büttner S, et al. Association study of polymorphisms in leptin and leptin receptor genes with antipsychotic-induced body weight gain. *Prog Neuro-Psychopharmacology Biol Psychiatry* [Internet]. 7 de agosto de 2012 [citado 1 de mayo de 2019];38(2):134-41. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22426215>
92. Fernández E, Carrizo E, Connell L, Baptista T. Pro12Ala polymorphism of the PPAR- γ 2 gene, metabolic syndrome and response to metformin in clozapine-treated patients. *Schizophr Res* [Internet]. mayo de 2012 [citado 1 de mayo de 2019];137(1-3):262-3. Disponible en: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0920996412001016>
93. Souza RP, Tiwari AK, Chowdhury NI, Ceddia RB, Lieberman JA, Meltzer HY, et al. Association study between variants of AMP-activated protein kinase catalytic and regulatory subunit genes with antipsychotic-induced weight gain. *J Psychiatr Res* [Internet]. abril de 2012 [citado 1 de mayo de 2019];46(4):462-8. Disponible en: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0022395612000118>
94. Huang H-H, Wang Y-C, Wu C-L, Hong C-J, Bai Y-M, Tsai S-J, et al. TNF- α -308 G>A polymorphism and weight gain in patients with schizophrenia under long-term clozapine, risperidone or olanzapine treatment. *Neurosci Lett* [Internet]. octubre de 2011 [citado 1 de mayo de 2019];504(3):277-80. Disponible en: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0304394011013310>

95. Munro J, Skrobot O, Sanyoura M, Kay V, Susce MT, Glaser PE, et al. Relaxin polymorphisms associated with metabolic disturbance in patients treated with antipsychotics. *J Psychopharmacol* [Internet]. 21 de marzo de 2012 [citado 1 de mayo de 2019];26(3):374-9. Disponible en: <http://journals.sagepub.com/doi/10.1177/0269881111408965>
96. Fernández E, Carrizo E, Fernández V, Connell L, Sandia I, Prieto D, et al. Polymorphisms of the LEP- and LEPR genes, metabolic profile after prolonged clozapine administration and response to the antidiabetic metformin. *Schizophr Res* [Internet]. agosto de 2010 [citado 1 de mayo de 2019];121(1-3):213-7. Disponible en: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0920996410013563>
97. Gunes A, Melkersson KI, Scordo MG, Dahl M-L. Association Between HTR2C and HTR2A Polymorphisms and Metabolic Abnormalities in Patients Treated With Olanzapine or Clozapine. *J Clin Psychopharmacol* [Internet]. febrero de 2009 [citado 1 de mayo de 2019];29(1):65-8. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19142110>
98. Srivastava V, Deshpande SN, Nimgaonkar VL, Lerer B, Thelma B. Genetic correlates of olanzapine-induced weight gain in schizophrenia subjects from north India: role of metabolic pathway genes. *Pharmacogenomics* [Internet]. agosto de 2008 [citado 1 de mayo de 2019];9(8):1055-68. Disponible en: <https://www.futuremedicine.com/doi/10.2217/14622416.9.8.1055>

8. ANEXOS

8.1. Anexo 1: Lista de ítems para revisión sistemática. PRISMA

Section/topic	#	Checklist item
TITLE		
Title	1	Identify the report as a systematic review, meta-analysis, or both.
ABSTRACT		
Structured summary	2	Provide a structured summary including, as applicable: background; objectives; data sources; study eligibility criteria, participants, and interventions; study appraisal and synthesis methods; results; limitations; conclusions and implications of key findings; systematic review registration number.
INTRODUCTION		
Rationale	3	Describe the rationale for the review in the context of what is already known.
Objectives	4	Provide an explicit statement of questions being addressed with reference to participants, interventions, comparisons, outcomes, and study design (PICOS).
METHODS		
Protocol and registration	5	Indicate if a review protocol exists, if and where it can be accessed (e.g., Web address), and, if available, provide registration information including registration number.
Eligibility criteria	6	Specify study characteristics (e.g., PICOS, length of follow-up) and report characteristics (e.g., years considered, language, publication status) used as criteria for eligibility, giving rationale.
Information sources	7	Describe all information sources (e.g., databases with dates of coverage, contact with study authors to identify additional studies) in the search and date last searched.
Search	8	Present full electronic search strategy for at least one database, including any limits used, such that it could be repeated.
Study selection	9	State the process for selecting studies (i.e., screening, eligibility, included in systematic review, and, if applicable, included in the meta-analysis).
Data collection process	10	Describe method of data extraction from reports (e.g., piloted forms, independently, in duplicate) and any processes for obtaining and confirming data from investigators.
Data items	11	List and define all variables for which data were sought (e.g., PICOS, funding sources) and any assumptions and simplifications made.
Risk of bias in individual studies	12	Describe methods used for assessing risk of bias of individual studies (including specification of whether this was done at the study or outcome level), and how this information is to be used in any data synthesis.
Summary measures	13	State the principal summary measures (e.g., risk ratio, difference in means).
Synthesis of results	14	Describe the methods of handling data and combining results of studies, if done, including measures of consistency (e.g., I^2) for each meta-analysis.

Section/topic	#	Checklist item
Risk of bias across studies	15	Specify any assessment of risk of bias that may affect the cumulative evidence (e.g., publication bias, selective reporting within studies).
Additional analyses	16	Describe methods of additional analyses (e.g., sensitivity or subgroup analyses, meta-regression), if done, indicating which were pre-specified.
RESULTS		
Study selection	17	Give numbers of studies screened, assessed for eligibility, and included in the review, with reasons for exclusions at each stage, ideally with a flow diagram.
Study characteristics	18	For each study, present characteristics for which data were extracted (e.g., study size, PICOS, follow-up period) and provide the citations.
Risk of bias within studies	19	Present data on risk of bias of each study and, if available, any outcome level assessment (see item 12).
Results of individual studies	20	For all outcomes considered (benefits or harms), present, for each study: (a) simple summary data for each intervention group (b) effect estimates and confidence intervals, ideally with a forest plot.
Synthesis of results	21	Present the main results of the review. If meta-analyses are done, include for each, confidence intervals and measures of consistency.
Risk of bias across studies	22	Present results of any assessment of risk of bias across studies (see Item 15).
Additional analysis	23	Give results of additional analyses, if done (e.g., sensitivity or subgroup analyses, meta-regression [see Item 16]).
DISCUSSION		
Summary of evidence	24	Summarize the main findings including the strength of evidence for each main outcome; consider their relevance to key groups (e.g., healthcare providers, users, and policy makers).
Limitations	25	Discuss limitations at study and outcome level (e.g., risk of bias), and at review-level (e.g., incomplete retrieval of identified research, reporting bias).
Conclusions	26	Provide a general interpretation of the results in the context of other evidence, and implications for future research.
FUNDING		
Funding	27	Describe sources of funding for the systematic review and other support (e.g., supply of data); role of funders for the systematic review.

8.2. Anexo 2: Tabla de artículos excluidos

TÍTULO DEL ARTÍCULO	CAUSA DE EXCLUSIÓN DE LA REVISIÓN
The brain-derived neurotrophic factor (BDNF) Val66Met polymorphism is associated with increased body mass index and insulin resistance measures in bipolar disorder and schizophrenia. (89)	La población a estudio padecía trastorno bipolar.
Determinants of physical health parameters in individuals with intellectual disability who use long-term antipsychotics (90)	La población a estudio padecía déficit intelectual.
Association study of polymorphisms in leptin and leptin receptor genes with antipsychotic-induced body weight gain (91)	Solo evalúa el aumento de peso, lo que supone un único criterio de SM.
Pro12Ala polymorphism of the PPAR-γ2 gene, metabolic syndrome and response to metformin in clozapine-treated patients (92)	Población sin trastorno esquizofrénico.
Association study between variants of AMP-activated protein kinase catalytic and regulatory subunit genes with antipsychotic-induced weight gain (93)	Solo evalúa el aumento de peso, lo que supone un único criterio del SM.
TNF-α -308 G>A polymorphism and weight gain in patients with schizophrenia under long-term clozapine, risperidone or olanzapine treatment (94)	Solo evalúa el aumento de peso, lo que supone un único criterio del SM.
Relaxin polymorphisms associated with metabolic disturbance in patients treated with antipsychotics (95)	No está realizado en población con esquizofrenia. No incluye criterios DSM en su definición. No evalúa la relación con SM, sino

que determina la relación de parámetros individuales que se pueden incluir en su definición.

Polymorphisms of the LEP- and LEPR genes, metabolic profile after prolonged clozapine administration and response to the antidiabetic metformin (96) No evalúa la relación con SM, sino que determina la relación de parámetros individuales que se pueden incluir en su definición.

Association between HTR2C and HTR2A polymorphisms and metabolic abnormalities in patients treated with olanzapine or clozapine (97) No evalúa la relación con SM, sino que determina la relación de parámetros individuales que se pueden incluir en su definición.

Genetic correlates of olanzapine-induced weight gain in schizophrenia subjects from north India: role of metabolic pathway genes (98) Solo evalúa el aumento de peso, lo que supone un único criterio del SM.

8.2. Anexo 3: Escala SIGN para evaluar los niveles de evidencia y grados de recomendación

Niveles de evidencia	
1⁺⁺	Metanálisis, revisiones sistemáticas de ensayos clínicos o ensayos clínicos de alta calidad con muy poco riesgo de sesgo.
1⁺	Metanálisis, revisiones sistemáticas de ensayos clínicos o ensayos clínicos bien realizados con poco riesgo de sesgo.
1⁻	Metanálisis, revisiones sistemáticas de ensayos clínicos o ensayos clínicos con alto riesgo de sesgo.
2⁺⁺	Revisiones sistemáticas de estudios de cohortes o de casos y controles o estudios de pruebas diagnósticas de alta calidad, estudios de cohortes o de casos y controles de pruebas diagnósticas de alta calidad con riesgo muy bajo de sesgo y con alta probabilidad de establecer una relación causal.
2⁺	Estudios de cohortes o de casos y controles o estudios de pruebas diagnósticas bien realizadas con bajo riesgo de sesgo y con una moderada probabilidad de establecer una relación causal.
2⁻	Estudios de cohortes o de casos y controles con alto riesgo de sesgo.
3	Estudios no analíticos, como informes de casos y series de casos.
4	Opinión de expertos.

Fuerza de las recomendaciones	
A	Al menos un metanálisis, revisión sistemática de ECA, o ECA de nivel 1 ⁺⁺ , directamente aplicables a la población diana, o evidencia suficiente derivada de estudios de nivel 1 ⁺ , directamente aplicable a la población diana y que demuestren consistencia global en los resultados.
B	Evidencia suficiente derivada de estudios de nivel 2 ⁺⁺ , directamente aplicable a la población diana y que demuestren consistencia global en los resultados. Evidencia extrapolada de estudios de nivel 1 ⁺⁺ o 1 ⁺ .
C	Evidencia suficiente derivada de estudios de nivel 2 ⁺ , directamente aplicable a la población diana y que demuestren consistencia global en los resultados. Evidencia extrapolada de estudios de nivel 2 ⁺⁺ .
D	Evidencia de nivel 3 o 4. Evidencia extrapolada de estudios de nivel 2 ⁺ .

Los estudios clasificados como 1⁻ y 2⁻ no deben usarse en el proceso de elaboración de recomendaciones por su alta posibilidad de sesgo.

Las recomendaciones adaptadas de una GPC se señalan con el superíndice ^{*GPC*}.

Q¹	Evidencia extraída de estudios cualitativos relevantes y de calidad. Esta categoría no está contemplada por el SIGN.
----------------------	--

Buena práctica clínica	
✓²	Práctica recomendada basada en la experiencia clínica y el consenso del equipo redactor.

Fuente: Scottish Intercollegiate Guidelines Network. Forming guideline recommendations. En: SIGN 50: A guideline developers' handbook; Edinburgh: SIGN; 2008¹.

From: Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG, The PRISMA Group (2009). Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses: The PRISMA Statement. PLoS Med 6(7): e1000097. doi:10.1371/journal.pmed1000097

For more information, visit: www.prisma-statement.org.

8.4. Anexo 4: Tabla comparativa de los resultados extraídos desde los artículos incluidos en la revisión

Autor, fecha, país	Polimorfismo	Características de la muestra	de la Tratamiento	Objetivo	Resultado	Conclusión	Tipo de estudio/ Nivel de evidencia/ Quartil
Puangpetch et al 2017, Tailandia (50)	5HTR2C, LEP y LEPR	200 pacientes (95 hombres/ 105 mujeres). Edad media de 43.16 años. Duración media del tratamiento de 35.46 meses. El 32% presentaba SM según criterios IDF.	Risperidona, clozapina, olanzapina, quetiapina o una combinación de ellos al menos 3 meses.	Estudiar la asociación entre los polimorfismos genéticos de 5HTR2c, LEP y LEPR con la presencia de SM en una población con trastornos psicóticos tratados con AAP. También se evalúa si la combinación de estos polimorfismos influye en la presentación de SM.	Los portadores de HTR2C rs518147CC tenían mayor probabilidad de presentar SM (P=0.048, OR=2.44, IC 95%=1.01-5.93). También se observó asociación con HTR2C rs12836771GG (P=0.042, OR=2.65, IC 95%= 1.04-6.79). No se observó asociación estadísticamente significativa entre LEP o LEPR, ni con la combinación de HTR2C-LEP o HTR2C-LEPR.	5HTR2C rs518147CC rs12836771G G LEP LEPR	Estudio transversal 3D Q3

<p><i>Yang et al, 2016, China (51)</i></p>	<p>SCAP y SREBF1</p>	<p>722 pacientes (401 hombres/321 mujeres). Edad media de 43.73 años en pacientes con SM y 44.6 años en no SM. Duración media del tratamiento de 6.83 años en pacientes con SM y de 5.47 años en no SM. El 40.3% presentaba SM según criterios IDF.</p>	<p>Risperidona, clozapina u olanzapina al menos 1 año.</p>	<p>Estudiar la asociación entre los polimorfismos genéticos de SCAP y SREBF1 con la presencia de SM en una población con trastornos psicóticos tratados con AAP.</p>	<p>Los portadores de polimorfismos en SREBF1 tenían mayor probabilidad de presentar SM (P=0.001, FDR corregido P=0.019, OR=2.56, IC 95%: 1.44-4.54). También existía un mayor riesgo asociado a clozapina (FDR corregida P=0.033, OR=2.34, IC 95%: 1.31-4.14)</p>	<p>SREBF1 rs11654081T SCAP</p>	<p>Estudio trasversal 3D Q2</p>
<p><i>Moons et al 2013, Bélgica (52)</i></p>	<p>IGF1 e IGF2</p>	<p>438 pacientes (295 hombres/143 mujeres) Edad media de 35.4 años. No mide la duración media del tratamiento. El 35.7% presentaba SM según criterios ATPIII.</p>	<p>Risperidona, clozapina, olanzapina, quetiapina, amisulpirida o aripiprazol al menos 3 meses.</p>	<p>Estudiar la asociación entre los polimorfismos genéticos de IGF1 e IGF2 con la presencia de SM en una población con trastornos psicóticos tratados con AAP.</p>	<p>No se observó asociación estadísticamente significativa con IGF1 o IGF2.</p>	<p>IGF1 IGF2</p>	<p>Estudio trasversal 3D Q2</p>
<p><i>Zhang et al, 2013, China (53)</i></p>	<p>BDNF</p>	<p>199 pacientes (143 hombres/56 mujeres) Edad media de 55 años. No se indica la duración media del tratamiento.</p>	<p>Clozapina al menos 2 años.</p>	<p>Estudiar la asociación entre el polimorfismo Val66Met de BDNF con la presencia de SM en una población con trastornos psicóticos tratada</p>	<p>No se observó una asociación estadísticamente significativa entre BDNF y SM.</p>	<p>BDNF</p>	<p>Estudio trasversal 3D Q1</p>

El 43.2% presentaban SM según criterios ATPIII.

con clozapina. También se evalúan las diferencias por sexos.

Kuo et al,
2010,
Taiwan
(54)

INSIG2, MC4R, LEP y LEPR

650 pacientes (352 hombres/298 mujeres)
Edad media de
No se indica la duración media de tratamiento.
El 57.7 % presentaban SM según criterios ATPIII.

Clozapina, olanzapina u otros AAP no indicados.

Estudiar la asociación entre los polimorfismos genéticos de INSIG2, MC4R, LEP y LEPR con la presencia de SM en una población con trastornos psicóticos tratados con AAP.

Se observó asociación estadísticamente significativa MC4R rs2229616 con el SM (P=0.015).
También se observó que el marcador LEP rs7799039 estaba asociado al desarrollo de SM (P=0.019).

MC4R
rs2229616

LEP
rs7799039

INSIG2

Se observaron asociaciones débiles en el gen INSIG2 rs7566605 con el SM (P=0,046) bajo un modelo genotípico recesivo.
No se observó una asociación estadísticamente significativa entre LEPR y SM.

rs7566605

LEPR

Estudio
trasversal
3D
Q1

<i>Liou et al,</i> 2012, Taiwan (55)	INSIG1 INSIG2	<p>e 629 pacientes inicialmente (pérdidas de 173 por no cumplir criterios de inclusión) 456 pacientes estudiados (229 hombres/157 mujeres)</p> <p>Edad media de 46.9 años en pacientes con SM y 48.8 años en no SM.</p> <p>Duración media del tratamiento de 45.5 meses.</p> <p>El 22.8% presentaba SM según IDF.</p>	<p>Risperidona, clozapina u olanzapina al menos 3 meses.</p>	<p>Estudiar la asociación entre los polimorfismos genéticos de INSIG1 e INSIG2 con la presencia de SM en una población con trastornos psicóticos tratados con AAP. También estudian si existe interacción entre ambos genes para asociarse a SM.</p>	<p>Los portadores de INSIG2 rs11123469-C de tenían mayor probabilidad de presentar SM (P=0.0011, OR=5.10. IC 95%=2.23-11.70). Además, el haplotipo C-C-C de INSIG2 rs11123469-rs10185316-rs1559509 incrementó significativamente el riesgo de SM (P=0.0023).</p> <p>No se observó una asociación estadísticamente significativa entre INSIG1 y SM. Sin embargo, se encontraron interacciones INSIG1 e INSIG2 en los modelos significativos de interacción gen-gen de 3-locus y 4-locus (P=0.003 y 0.012, respectivamente)</p>	<p>INSIG2 rs11123469C INSIG1</p>	<p>Estudio casos- controles 2+C Q1</p>
<i>Yevtushe nko et al,</i> 2007, Reino Unido (56)	5HTR2C y LEP	<p>134 pacientes (87 hombres/47 mujeres)</p> <p>Edad media de 41.6 años.</p> <p>Duración media del tratamiento de meses.</p> <p>El 38% presentaba SM según IDF.</p>	<p>Risperidona, clozapina y olanzapina. No se especifica tiempo de tratamiento. Dos individuos de la</p>	<p>Estudiar la influencia de los polimorfismos genéticos de 5HTRC2 y LEP, el tabaco, el tratamiento AAP y la obesidad con la presencia de SM en una población con trastornos psicóticos.</p>	<p>Los portadores de LEP2548 AG/GG (P=0.032) y el tabaquismo (0.047) se asociaron significativamente con el SM.</p> <p>Se produjo una interacción significativa entre los polimorfismos</p>	<p>LEP2548 AG/GG 5HTR2C</p>	<p>Estudio trasversal 3D Q1</p>

muestra no estaban
siendo tratados.

genéticos para los efectos sobre la
obesidad ($P=0.007$).

No se observó una asociación
estadísticamente significativa entre
5HTR2C y SM.

8.5. Anexo 5: Tabla con la variedad de polimorfismos estudiados en la revisión

	<i>5HTR2C</i>	<i>LEP</i>	<i>LEPR</i>	<i>IGF1</i>	<i>IGF2</i>	<i>INSIG1</i>	<i>INSIG2</i>	<i>SREBF1</i>	<i>SCAP</i>	<i>BDNF</i>	<i>MC4R</i>
Puangpetc h et al 2017, Tailandia (50)	rs518147	<u>rs7799039</u>*	<u>rs1137101</u>*								
Yang et al, 2016, China (51)	rs12836771							rs11652861	rs1078224		
	rs3813929							rs7503334	rs17089634		
								rs6502618	rs9683033		
								rs13306738	rs12487736		
								rs1889018	rs2306628		
								rs4925118			
								rs2297508			
								rs8066560			
								rs11654081			
								rs7222480			
								rs111868035			
Moons et al 2013, Bélgica (52)				rs10860861	rs1003484						
				rs10860862	rs3741211						
				rs2946834							
				rs6214							

		rs1520220			
		rs5742694			
		rs978458			
		rs5742678			
		rs7136446			
		rs9989002			
		rs4764697			
		rs2195240			
		rs1019731			
		rs10860869			
		rs2162679			
		rs35767			
Zhang et al, 2013, China (53)					Val66met
Kuo et al, 2010, Taiwan (54)	<u>rs7799039</u> *	<u>rs1137101</u> *		<u>rs7566605</u> *	rs17782313
Liou et al, 2012, Taiwan (55)			rs9767875	<u>rs7566605</u> *	<u>rs2229616</u>
			rs9719268	<u>rs11123469</u>	
				rs10185316	
				rs1559509	

Yevtushenk o et al, 2007, Reino Unido (56)	-759C/T	-2548A/G	rs2161829 rs17047757
--	---------	-----------------	-------------------------

En **verde** se señalan los polimorfismos que mostraron asociación estadísticamente significativa.

Subrayados y marcados con un asterisco (*) se encuentran los polimorfismos comunes a varios estudios.