

ORIGINAL

Estudio farmacogenético del tratamiento a largo plazo con antipsicóticos de segunda generación y sus efectos adversos metabólicos (Estudio SLiM): justificación, objetivos, diseño y descripción de la muestra



Laura Pina-Camacho^{a,b,c,*}, Covadonga M. Díaz-Caneja^{a,b}, Pilar A. Saiz^{a,d,e}, Julio Bobes^{a,d,e}, Iluminada Corripio^{a,f}, Eva Grasa^{a,f}, Roberto Rodríguez-Jiménez^{a,g}, Miryam Fernández^{a,h}, Julio Sanjuán^{a,i}, Aurelio García-López^{a,j}, Cecilia Tapia-Casellas^{a,b}, María Álvarez-Blázquez^{a,b}, David Fraguas^{a,b}, Marina Mitjans^{a,k}, Bárbara Arias^{a,k} y Celso Arango^{a,b}

^a CIBER del área de Salud Mental (CIBERSAM), España

^b Servicio de Psiquiatría del Niño y del Adolescente, Departamento de Psiquiatría, Hospital General Universitario Gregorio Marañón, Facultad de Medicina, Universidad Complutense, IISGM, Madrid, España

^c Department of Child and Adolescent Psychiatry, Institute of Psychiatry, King's College London, Londres, Reino Unido

^d Área de Psiquiatría, Universidad de Oviedo, Oviedo, España

^e Instituto Universitario de Neurociencias del Principado de Asturias (INEUROPA), Oviedo, España

^f Servicio de Psiquiatría, IIB Sant Pau, Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, Universitat Autònoma, Barcelona, España

^g Servicio de Psiquiatría, Instituto de Investigación Hospital 12 de octubre (i+12), Universidad Complutense, Madrid, España

^h Servicio de Psiquiatría, Hospital Universitario de Santiago Apóstol, Universidad del País Vasco, Vitoria, España

ⁱ Departamento de Psiquiatría, Hospital Clínico INCLIVA, Universidad de Valencia, Valencia, España

^j Servicio de Psiquiatría, Hospital Universitario Ramón y Cajal, Madrid, España

^k Unitat d'Antropologia, Departament de Biologia Animal, Facultat de Biologia e Institut de Biomedicina (IBUB), Universitat de Barcelona, Barcelona, España

Recibido el 6 de febrero de 2014; aceptado el 10 de mayo de 2014

PALABRAS CLAVE

Agentes antipsicóticos;

Resumen

Objetivo: El aumento de peso es un efecto secundario frecuente e importante de los antipsicóticos de segunda generación (ASG). Además, estos fármacos pueden inducir otros efectos secundarios que están asociados a un aumento de la morbilidad cardiovascular, tales como

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: lpina.iisgm@gmail.com (L. Pina-Camacho).

Aumento de peso;
Síndrome metabólico;
Farmacogenética;
Efectos secundarios y
reacciones adversas a
medicamentos

KEYWORDS

Antipsychotic Agents;
Weight Gain;
Metabolic Syndrome;
Pharmacogenetics;
Drug-Related Side
Effects and Adverse
Reactions

la resistencia a la insulina, la diabetes o el síndrome metabólico. Estudios preliminares indican que las diferencias genéticas interindividuales producen distintos grados de vulnerabilidad a los efectos secundarios inducidos por los ASG. El estudio SLiM (por sus siglas en inglés, *Second-generation antipsychotic Long-term treatment Metabolic side effects*) tiene como objetivo identificar en pacientes no tratados previamente con ASG (pacientes naive), aquellos factores clínicos, genéticos y ambientales que expliquen las diferencias interindividuales en relación con el aumento de peso y los cambios metabólicos generados tras 6 meses de tratamiento con estos fármacos.

Material y métodos: El estudio SLiM es un estudio farmacogenético multicéntrico, observacional, prospectivo, de 6 meses de duración, en el que se ha reclutado una cohorte de 307 pacientes pediátricos y adultos (rango de edad entre 8,8 a 90,1 años) naive a ASG y una cohorte de 150 controles sanos (rango de edad entre 7,8 y 73,2 años) emparejados por edad y sexo.

Resultados: En este artículo se presentan la justificación, los objetivos y el diseño del estudio y se ofrece una descripción de la muestra al inicio del estudio.

Conclusiones: Los resultados del estudio SLiM permitirán una mejor comprensión de los factores clínicos, ambientales y genéticos implicados en el aumento de peso y los trastornos metabólicos asociados al tratamiento con ASG.

© 2014 SEP y SEPB. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

Pharmacogenetic study of second-generation antipsychotic long-term treatment metabolic side effects (the SLiM Study): Rationale, objectives, design and sample description

Abstract

Aim: Weight gain is an important and common side effect of second generation antipsychotics (SGAs). Furthermore, these drugs can induce other side effects associated with higher cardiovascular morbidity and mortality, such as insulin resistance, diabetes or metabolic syndrome. Preliminary studies show that inter-individual genetic differences produce varying degrees of vulnerability to the different SGA-induced side effects. The Second-generation antipsychotic Long-term treatment Metabolic side effects (SLiM) study aims to identify clinical, environmental and genetic factors that explain inter-individual differences in weight gain and metabolic changes in drug-naïve patients after six months of treatment with SGAs.

Materials and methods: The SLiM study is a multicenter, observational, six-month pharmacogenetic study where a cohort of 307 drug-naïve paediatric and adult patients (age range 8.8-90.1 years) and a cohort of 150 age- and sex- matched healthy controls (7.8-73.2 years) were recruited.

Results: This paper describes the rationale, objectives and design of the study and provides a description of the sample at baseline.

Conclusions: Results from the SLiM study will provide a better understanding of the clinical, environmental, and genetic factors involved in weight gain and metabolic disturbances associated with SGA treatment.

© 2014 SEP y SEPB. Published by Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

Introducción

La prescripción de antipsicóticos de segunda generación (ASG) ha incrementado de forma dramática en los últimos años, tanto en la población pediátrica como en la adulta y tanto para los trastornos psicóticos como los no psicóticos^{1,2}. Si bien estos fármacos cuentan con un mejor perfil en cuanto a efectos secundarios extrapiramidales en comparación con los antipsicóticos clásicos, están asociados a una mayor prevalencia de trastornos metabólicos y endocrinos, tales como el aumento de peso, la dislipidemia y las anomalías glicémicas^{3,4}. Estos trastornos aumentan el riesgo de desarrollar enfermedades cardiovasculares y la morbimortalidad en estos pacientes

respecto a la población general^{5,6}. Además, las complicaciones metabólicas están asociadas a una falta de adherencia al tratamiento y a un empeoramiento en la calidad de vida⁷⁻⁹.

En la actualidad, la optimización del tratamiento antipsicótico se ve limitada por la elevada variabilidad interindividual en cuanto a la respuesta y tolerabilidad a estos fármacos. Dicha variabilidad está relacionada con la heterogeneidad en factores clínicos, genéticos, ambientales y sociales¹⁰, lo cual ha dificultado el uso de pruebas farmacogenómicas (PGx) en la práctica clínica o la prescripción basada en el genotipo^{11,12}. No obstante, las técnicas relacionadas con la PGx podrían ayudar a identificar a aquellos pacientes con mayor riesgo de desarrollar efectos

secundarios inducidos por ASG a través de la identificación de biomarcadores genéticos^{13,14}.

El objetivo del Estudio Farmacogenético del tratamiento a largo plazo con antipsicóticos de segunda generación y sus efectos adversos metabólicos (SLiM, por sus siglas en inglés, *Second-generation antipsychotic Long-term treatment Metabolic side effects*), un estudio PGx multicéntrico, longitudinal de 6 meses de seguimiento, fue identificar factores predictivos clínicos, ambientales y genéticos asociados al aumento de peso y a los cambios metabólicos en una muestra española de pacientes pediátricos y adultos naive a ASG y en una cohorte de controles sanos emparejados por sexo y edad. Los objetivos específicos del estudio fueron: 1) evaluar la prevalencia de cambios metabólicos y antropométricos tras 6 meses de tratamiento con ASG, 2) evaluar la asociación entre el aumento de peso/cambios metabólicos y la mejoría clínica/falta de adherencia al tratamiento/calidad de vida, 3) analizar polimorfismos en genes candidatos relacionados con el control del apetito, la regulación homeostática del sistema nervioso central y la obesidad, 4) evaluar la asociación entre los genotipos analizados, el aumento de peso y los cambios metabólicos y 5) identificar genotipos de riesgo que expliquen las diferencias interindividuales en el aumento de peso y los trastornos metabólicos inducidos por los ASG.

En este trabajo se presentan la justificación, los objetivos y el diseño del estudio SLiM, así como una descripción de la muestra reclutada al inicio del estudio.

Sujetos y métodos

Procedimiento de selección

Entre enero de 2007 y diciembre de 2010, 7 centros pertenecientes al Centro de Investigación Biomédica en Red de Salud Mental (CIBERSAM) (www.cibersam.es) reclutaron 307 pacientes pediátricos y adultos atendidos consecutivamente en sus instalaciones clínicas a los que se les prescribía un ASG por primera vez o con una historia de prescripción pasada de ASG por un período no superior a 10 días. También se reclutó una cohorte de 150 controles sanos emparejados por edad y sexo con el grupo de pacientes. La [tabla 1](#) muestra el número de pacientes y controles incluidos en el estudio por centro participante.

Los pacientes se reclutaron en salas de urgencias, unidades de hospitalización y consultas externas. Los criterios de inclusión para los pacientes eran: a) presencia de un

trastorno psiquiátrico según criterios DSM-IV¹⁵, b) capacidad para otorgar consentimiento informado por escrito (por parte de los participantes y de sus padres o tutores legales cuando procediese), y c) ser pacientes naive (prescripción por primera vez de un ASG, o, en caso de haber recibido tratamiento antipsicótico en el pasado, con una duración del tratamiento no superior a 10 días). El diseño inicial del estudio SLiM solo contemplaba la inclusión de pacientes con una primera prescripción de risperidona, olanzapina o quetiapina. Más adelante, este criterio fue ampliado y se permitió la inclusión de pacientes con una primera prescripción de cualquier otro ASG. El tratamiento concomitante con estimulantes, estabilizadores del ánimo, antidepresivos, agentes anticolinérgicos y benzodiacepinas/hipnóticos también estaba permitido. El único criterio de exclusión en los pacientes era la presencia de una enfermedad médica grave.

Los controles sanos se reclutaron entre el círculo de amigos, compañeros y vecinos de los pacientes. Los criterios de inclusión para controles eran: a) ausencia de un diagnóstico psiquiátrico según criterios DSM-IV¹⁵ y b) capacidad para otorgar consentimiento informado por escrito (por parte de los participantes y de sus padres o tutores legales cuando procediese). Los criterios de exclusión eran a) presencia de una enfermedad médica grave, y b) tratamiento actual o previo con algún medicamento antipsicótico. Los controles fueron compensados por su tiempo con una tarjeta regalo de 25 € en cada visita.

La [figura 1](#) muestra un diagrama de flujo del procedimiento de reclutamiento. De los 415 pacientes y los 153 controles identificados inicialmente, un total de 307 pacientes y 150 controles cumplían los criterios de inclusión y completaron la evaluación inicial. De estos, 163 pacientes y 133 controles finalizaron el período de seguimiento de 6 meses. Los motivos de retirada del estudio fueron: negativa a continuar, pérdida de seguimiento, interrupción del ASG (solo en los pacientes), muerte y otras razones (se registraba la razón). El cambio o la adición de un nuevo ASG durante el seguimiento no se consideraron un motivo de retirada.

Diseño

El estudio SLiM es un estudio observacional, prospectivo de 6 meses de duración en el que se realizaron 4 visitas de evaluación (al inicio del estudio, a las 6 semanas,

Tabla 1 Pacientes y controles incluidos por centro participante

	Pacientes		Controles	
	N	%	N	%
Hospital Universitario Gregorio Marañón (HGUGM), Madrid*	120	39,1	53	35,3
Área de Psiquiatría, Universidad de Oviedo (APUO), Oviedo	87	28,3	20	13,3
Hospital de la Santa Creu i Sant Pau (HSCSP), Barcelona	45	14,6	19	12,7
Hospital Universitario Santiago Apóstol (HUSA), Vitoria	19	6,2	21	14,0
Hospital Universitario 12 de Octubre (HU12O), Madrid	18	5,9	25	16,7
Hospital Universitario Ramón y Cajal (HURC), Madrid	10	3,3	8	5,3
Hospital Clínico Universitario de Valencia (HCUV), Valencia	8	2,6	4	2,7
Total	307	100	150	100

* Centro coordinador.

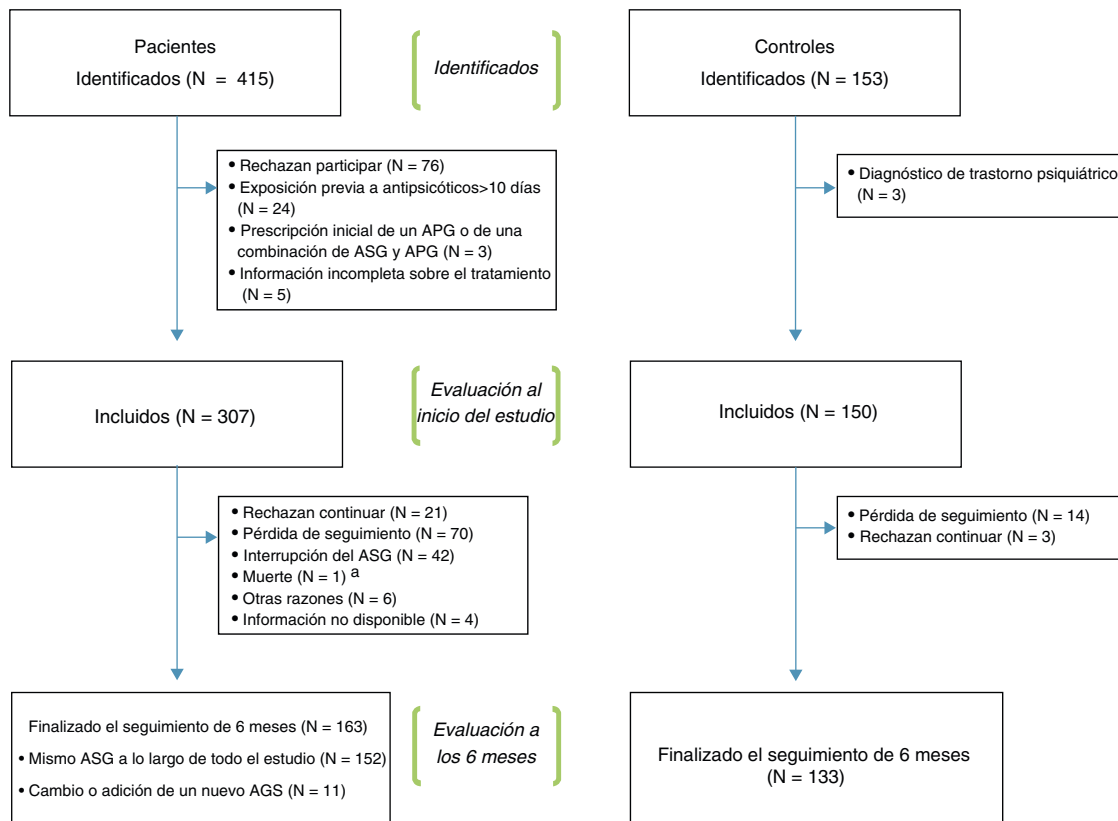


Figura 1 Diagrama del flujo del procedimiento de reclutamiento y seguimiento del estudio

APG: antipsicótico de primera generación; ASG: antipsicótico de segunda generación.

ªMuerte causada por complicaciones de demencia previamente diagnosticada.

a los 3 y a los 6 meses) tanto a los pacientes como a los controles. En el mismo centro/unidad que se reclutaba a cada paciente participante, se realizó al inicio del estudio una evaluación completa que incluía el registro de datos demográficos, clínicos y de diagnóstico; escalas clínicas, historia de tratamiento psicofarmacológico y efectos secundarios; un estudio antropométrico y cardiovascular y la recogida de muestras de sangre en ayunas y orina. Posteriormente, se estableció contacto telefónico con los sujetos y se realizaron las mismas evaluaciones a las 6 semanas, y a los 3 y 6 meses en un contexto psiquiátrico ambulatorio. En estas visitas se añadió una revisión del diagnóstico y del tratamiento farmacológico en curso, así como una evaluación de los cambios en psicopatología global. Teniendo en cuenta los datos antropométricos, cardiovasculares y analíticos, y basándose en criterios establecidos, se determinó en cada visita la presencia de resistencia a la insulina¹⁶ y de síndrome metabólico¹⁷⁻¹⁹. Se cumplimentó una hoja de finalización para cada participante una vez realizada la última consulta. En dicha hoja se registraba la fecha de la última consulta y los motivos de retirada (cuando procedía). La [tabla 2](#) resume las evaluaciones realizadas y el organigrama de visitas y del estudio.

Recogida de datos sociodemográficos y clínicos

Se diseñó un protocolo «ad hoc» para la recogida de datos demográficos. Se registraron la edad, el sexo, la raza, el estado civil, y el nivel educativo y ocupacional de cada par-

ticipante (o de su padre/madre o tutor legal si se trataba de un menor de 18 años).

El diagnóstico fue realizado por psiquiatras experimentados siguiendo criterios DSM-IV¹⁵ a través de una entrevista clínica y de la revisión de la historia clínica de los participantes. Además, se registraron los antecedentes médicos de cada participante (incluyendo historia de diabetes mellitus tipos 1 y 2), antecedentes familiares de diabetes mellitus tipos 1 y 2 o hiperlipidemia, antecedentes personales y familiares de trastornos psiquiátricos, número y duración de las hospitalizaciones (para los pacientes), resultado de la prueba de embarazo y uso/abuso de sustancias. También se registró la historia de tratamiento psicofarmacológico y somático de cada participante, incluyendo las dosis, cambios de dosis y fechas de inicio e interrupción de cualquier tratamiento previo o actual. Las dosis de antipsicóticos se transformaron a equivalentes de clorpromazina y las dosis actuales y acumuladas se calcularon en cada visita^{20,21}.

El estudio antropométrico fue realizado por profesionales de enfermería experimentados. El peso (en kg) y la altura (en m) se determinaron en cada visita con el mismo instrumental: báscula SECA GMBH & Co., modelo 797, en el Hospital General Universitario Gregorio Marañón (HGUGM) y en el Área de Psiquiatría Universidad de Oviedo (APUO); báscula de Año Sayol, modelo Atlántida, en el Hospital de la Santa Creu i Sant Pau (HSCSP) y en el Hospital Universitario Ramón y Cajal (HURC); báscula digital Soehnle 7831 en el Hospital Universitario de Santiago Apóstol (HUSA); analizador de composición corporal BF-350, Tanita Corporation, en el Hos-

Tabla 2 Cronograma del estudio SLiM

	Visita basal	6 sem.	3 meses	6 meses
<i>Evaluaciones demográficas y clínicas</i>				
Datos demográficos	x			
Entrevista diagnóstica (DSM-IV) y clínica	x	x	x	x
Tratamiento psicofarmacológico y somático	x	x	x	x
Antecedentes familiares de diabetes mellitus tipos 1 y 2	x			
Antecedentes familiares de hipertipidemia	x			
Estudio antropométrico	x	x	x	x
Estudio cardiovascular	x	x	x	x
Ejercicio físico	x	x	x	x
Dieta, apetito e ingesta	x	x	x	x
Escala ICG-G	x	x	x	x
Escala ICG-M		x	x	x
Escala IWQOL-Lite	x	x	x	x
Escala de tolerabilidad UKU	x	x	x	x
<i>Muestras de sangre</i>				
Análítica bioquímica y parámetros metabólicos	x	x	x	x
Concentraciones séricas de ASG (HPLC)	x	x	x	x
Extracción para estudio genético	x			
<i>Muestras de orina</i>				
Análisis de orina rutinario	x	x	x	x
Prueba de embarazo (cuando proceda)	x	x	x	x
Test de tóxicos en orina	x	x	x	x
<i>Evaluación del riesgo metabólico y cardiovascular</i>				
Síndrome metabólico	x	x	x	x
Índice HOMA-IR	x	x	x	x
<i>Hoja de finalización</i>				
Fecha de la última visita		Última visita realizada		
Motivo de retirada del estudio (si procede)		Última visita realizada		

ASG: antipsicótico de segunda generación; DSM-IV: Manual diagnóstico y estadístico de trastornos mentales, cuarta edición; HOMA-IR: Evaluación del modelo de homeostasis-estimación de resistencia a la insulina; HPLC: Cromatografía líquida de alta resolución; ICG-M: Impresión Clínica Global de Mejoría; ICC-G: Impresión Clínica Global de Gravedad; IWQOL-Lite: Impacto del Peso en la Calidad de Vida; UKU: *Udvalg for Kiniske Undersogelser*.

pital Universitario 12 de Octubre (HU120); OMRON BF-500 en el Hospital Clínico Universitario de Valencia (HCUV). Con estos datos se calculó el índice de masa corporal (IMC) de la siguiente manera: peso (kg)/altura (m²). Puesto que el IMC varía en función de la edad y el sexo, su valor fue ajustado para dichas variables mediante una conversión a puntuaciones z (z-score). Para los niños y adolescentes, el IMC se ajustó por edad y sexo siguiendo gráficas normativas españolas²². Para los adultos, las puntuaciones crudas fueron transformadas a puntuaciones z basándose en el IMC del grupo de control del mismo sexo en cada visita. El perímetro abdominal se midió con una cinta métrica flexible, colocada por encima del borde superior de las crestas ilíacas. La masa grasa corporal total se midió en cada visita con el mismo dispositivo de impedancia bioeléctrica: OMRON BF-500 en HGUGM, APUO, HUSA, HURC y HCUV; OMRON BF-511 en HSCSP; Tanita BF-350 en HU120. En cada visita, se preguntó a los participantes si estaban siguiendo un régimen dietético y si habían experimentado cambios en el apetito o en la ingesta de alimentos desde la última visita. También se registró información sobre la actividad física (horas semanales de ejercicio físico durante la semana anterior). Para la evaluación del ECG se utilizó un Cardioline Delta 1 Plus

digital ECG, Versione Base (Renco, Italia) en HGUGM, un Cardioline AR600ADV ECG (Cavareno, Italia) en APUO, un Philips M1772A ECG (Andover, MA, EE. UU.) en HSCSP, un Philips Page Writer Trim I ECG (Eindhoven, Países Bajos) en HUSA, un Philips Page Writer TC30 ECG (Andover, MA, EE. UU.) en HURC, un Cardiovit ECG AT-2, Schiller AG (Baar, Suiza) en HU120 y un Nihon Kohden Cardio FAX v Ecaps 12 (Rosbach, Alemania) en HCUV. Por último, se midió la tensión arterial (TA) y la frecuencia cardíaca. Para niños y adolescentes, los valores de TA crudos fueron transformados a percentiles siguiendo las directrices de la *International Task Force* para TA²³.

Las escalas de Impresión Clínica Global de Gravedad²⁴ (ICG-G) y de Impresión Clínica Global de Mejoría (ICG-M)²⁴ fueron cumplimentadas por psiquiatras experimentados. Estas escalas evalúan la gravedad y la mejoría, respectivamente, de la sintomatología global mediante una escala de 1 a 7. Son escalas especialmente útiles en estudios longitudinales, ya que proporcionan una medida ordinal repetida del estado clínico global del participante.

Dichos psiquiatras administraron asimismo la escala del Impacto del Peso sobre la Calidad de Vida (IWQOL-Lite)²⁵ y la escala *Udvalg for Kiniske Undersogelser* (UKU)²⁶ en todas

las visitas del estudio. La escala IWQOL-Lite es una escala autoaplicada con 31 elementos que analizan el impacto del peso en la calidad de vida, y consta de una puntuación total y de una puntuación para cada una de las 5 subescalas (estado físico, autoestima, vida sexual, estrés en la comunidad/en público y trabajo). La escala UKU es una escala integral que consta de un total de 54 elementos (divididos en 4 categorías) que pueden ser puntuados del 0 al 3, y está diseñada para evaluar los efectos secundarios generales de los psicofármacos.

Determinaciones bioquímicas

El personal de enfermería extrajo muestras de sangre venosa en 7 tubos de polipropileno con EDTA y de suero, por la mañana (entre las 8:00 y las 10:00) en ayunas. Dichos tubos se almacenaron a una temperatura de 4°C. Una de las muestras de sangre fresca fue enviada al departamento de bioquímica de cada centro, donde se realizaron las determinaciones bioquímicas pertinentes, incluyendo determinado de perfil lipídico, glucosa, hemoglobina glicosilada A1 (HbA1c) y niveles de insulina. En todos los centros participantes, las determinaciones de glucemia, colesterol total, lipoproteína de alta densidad (HDL), lipoproteína de baja densidad (LDL) y triglicéridos fueron realizadas mediante procedimientos enzimáticos con un analizador químico automático. La determinación de HbA1c fue realizada mediante cromatografía líquida de alta resolución (HPLC). Los niveles de insulina fueron determinados mediante inmunoanálisis por detección de quimioluminiscencia. El departamento de bioquímica de cada centro participante registró los datos bioquímicos de acuerdo con los criterios preestablecidos de normalidad (mínimo y máximo) para cada parámetro. Los valores de referencia de cada centro fueron registrados y las determinaciones individuales fueron corregidas y homogeneizadas para su incorporación en una base de datos común.

Tanto para los pacientes como para los controles, otro de los tubos de sangre venosa fue centrifugado (2.000 g × 10 min, a temperatura ambiente) tras un tiempo de almacenamiento de una hora. Las muestras de suero resultantes fueron cuidadosamente trasladadas a tubos de suero y almacenadas a una temperatura ≤ -20°C hasta su envío al laboratorio de bioquímica del centro coordinador (HGUGM), donde se realizaron determinaciones (por duplicado) de niveles de adiponectina y leptina mediante técnicas de enzimoimmunoensayo ELISA (ELISA-leptina humana [ref: RD191001100], ELISA adiponectina humana [ref: RD195023100], de Biovendor Laboratorio Medicine Inc., Brno, República Checa). Todas las determinaciones bioquímicas fueron realizadas por un bioquímico experto del centro coordinador con entrenamiento previo en las diferentes técnicas.

Determinación de antipsicóticos de segunda generación en suero

En cada visita y para cada paciente, una de las muestras de suero almacenadas fue enviada al laboratorio de bioquímica del centro coordinador (HGUGM), donde un bioquímico experto con entrenamiento previo en la técnica de HPLC

llevó a cabo la determinación de antipsicóticos en suero mediante la utilización de un sistema de HPLC Waters 2695 (Alliance HPLC system, Waters Corp. Milford, MA, EE. UU.). Los analitos fueron separados en una columna Agilent Eclipse XDB C-18 (150 × 4,6 mm i.d., 5 μm) con una guarda-columna Eclipse XDB C-18 de 4,6 × 12,5 mm, siguiendo el protocolo descrito en Zhang et al.²⁷. Esta técnica semicuantitativa proporciona una medida indirecta de la adherencia del paciente al tratamiento con ASG en cada visita (a través de la obtención de un resultado «positivo» o «negativo» en la prueba HPLC).

Estudio de genotipación

Para cada participante, una de las muestras de sangre recogidas fue almacenada a una temperatura de ≤ -20°C hasta su envío a la Facultad de Biología de la Universidad de Barcelona. Allí, un experto genetista previamente entrenado realizó tanto el procesamiento de ADN (codificación, almacenamiento y extracción, mediante la utilización de un kit de extracción comercial) como la genotipación. Los genes candidatos seleccionados para el estudio de farmacogenética del estudio así como sus SNP y MAF se muestran en el material complementario de la versión electrónica (anexo A). Dichos genes candidatos relacionados con los mecanismos de acción de los ASG, el control del apetito, la regulación homeostática y el aumento de peso y fenotipos relacionados (por ejemplo, la obesidad) fueron seleccionados en base a estudios previos de asociación y estudios GWAS (del inglés, *Genome Wide Association Study*)²⁸⁻³⁵. Los polimorfismos de un solo nucleótido (SNP) de dichos genes fueron seleccionados en base a la literatura previa disponible así como al programa SYSNPS (www.sysnps.org). Dichos SNP fueron únicamente seleccionados por el programa SYSNPS si eran considerados TagSNP del gen candidato y presentaban una frecuencia del alelo menor (MAF) > 0,2. Este criterio MAF fue elegido con objeto de aumentar el poder estadístico.

El genotipado fue enmascarado en cuanto a la pertenencia a grupo paciente o control y en cuanto al tipo de tratamiento ASG recibido. El polimorfismo 5-HTTLPR (gen SLC6A4) fue genotipado siguiendo un protocolo estándar³⁶. Los SNP rs6265 (gen BDNF) y rs1049353 (gen CNR1) fueron genotipados mediante ensayo Taqman 5'-exonucleasa. El resto de SNP fueron genotipados mediante PCR cuantitativa competitiva, mediante la utilización de sondas aleloespecíficas con detección de señal FRET. En una submuestra de individuos seleccionada de forma aleatoria, se llevó a cabo un segundo estudio de genotipación para confirmar el patrón de reproducibilidad.

Recogida y análisis de muestras de orina

En cada visita y para cada participante, se recogieron muestras de orina y se realizó un análisis de orina rutinario, además de una prueba de detección de tóxicos en orina y una prueba de embarazo (cuando procediese). La detección de anfetaminas, cannabis, cocaína, opiáceos, benzodiazepinas y barbitúricos se realizó mediante inmunoanálisis en HGUGM, HSCSP, HU120, HUSA y HURC; mediante espectro-

Tabla 3 Criterios diagnósticos de síndrome metabólico y resistencia a la insulina en población pediátrica y adulta

	Población adulta	Población pediátrica
Síndrome metabólico	Criterios preestablecidos ^a ≥ 3 de los siguientes: - Perímetro abdominal ≥ 102 cm en varones o ≥ 88 cm en mujeres - Glucosa ≥ 100 mg/dl - Triglicéridos ≥ 150 mg/dl - Colesterol HDL < 40 en varones o < 50 en mujeres - Tensión arterial ≥ 130/85 mmHg	Criterios preestablecidos ^{b,c} ≥ 3 de los siguientes: - IMC ≥ percentil 95 o perímetro abdominal ≥ percentil 90 - Glucosa ≥ 100 mg/dl - Triglicéridos ≥ 110 mg/dl - Colesterol HDL < 40 mg/dl - Tensión arterial ≥ percentil 90
HOMA-IR ^d	Glucemia (mg/dl) × insulina (μU/ml)/405	

HDL: lipoproteína de alta densidad; HOMA-IR: Evaluación del modelo de la homeostasis-estimación de resistencia a la insulina; IMC: índice de masa corporal.

^a Grundy et al., 2005¹⁹.

^b Cook et al., 2003¹⁷.

^c Correl y Carlson, 2006¹⁸.

^d Matthews et al., 1985¹⁶.

fotometría (de punto final) con luz monocromática en APUO; y mediante cromatografía en capa fina en HCUV.

Evaluación del riesgo metabólico y cardiovascular

Teniendo en cuenta los datos antropométricos y cardiovasculares, se estableció para cada participante y en cada visita la presencia o ausencia de síndrome metabólico. Para participantes adultos, la definición de síndrome metabólico fue establecida en base a la declaración conjunta de la AHA/NHLBI¹⁹. En el caso de niños y adolescentes, dicha definición se estableció siguiendo una adaptación de los criterios de Cook et al., 2003¹⁷, y Correll y Carlson, 2006¹⁸. Estos criterios agrupan los factores de riesgo más relevantes para el desarrollo de enfermedad cardiovascular: obesidad abdominal, glucemia en ayunas elevada y/o diabetes, alteraciones del perfil lipídico e hipertensión arterial (tabla 3).

Tanto en los participantes niños y adolescentes como en los adultos, la resistencia a la insulina fue estimada mediante el índice HOMA-IR¹⁶, que se calcula fácilmente a partir de una sola determinación de niveles insulina y glucosa en ayunas (tabla 3).

Procesamiento y análisis de datos

Con el fin de integrar toda la información disponible y facilitar la gestión y explotación de datos, se creó una base de datos común. Tanto la introducción de datos como el diseño y gestión de la base de datos fueron realizadas en el centro coordinador (HGUGM).

Para la descripción de las características de la muestra al inicio del estudio, las variables continuas se expresaron en forma de media, desviación estándar (DE) y rango; y las variables categóricas en forma de frecuencias y porcentajes. Se llevaron a cabo comparaciones de los datos demográficos y clínicos de los diferentes grupos participantes en la visita basal del estudio. Los grupos de comparación fueron: pacientes (toda la muestra) frente a controles (toda la muestra), pacientes pediátricos frente a adultos, y controles pediátricos frente a adultos. Para comparar variables categóricas discretas se empleó la prueba exacta de Fisher

o la de Chi-cuadrado. Dado que todas las variables cuantitativas incluidas en el análisis (edad, días de exposición previa a ASG, dosis actuales y acumuladas de ASG al inicio del estudio) mostraban un patrón de distribución no normal, se emplearon pruebas no paramétricas (U de Mann-Whitney) para las comparaciones. Todos los análisis estadísticos fueron realizados con el programa SPSS 18.0³⁷ y se consideraron significativas aquellas diferencias con $p < 0,05$. Todas las pruebas fueron de dos colas.

Resultados

Descripción de la muestra al inicio del estudio

Las características demográficas y clínicas basales de los 307 pacientes (71 pediátricos y 236 adultos) y de los 150 controles sanos (18 pediátricos y 132 adultos) que fueron incluidos en el estudio SLiM se muestran en la tabla 4. Dicha tabla incluye asimismo datos referentes a los ASG prescritos y a los tratamientos concomitantes, tanto para toda la muestra de pacientes en general como para cada grupo de edad en particular.

Un porcentaje significativamente mayor de pacientes (47%) que de controles sanos (11%) se retiró del estudio a lo largo del seguimiento. Los principales motivos de retirada del estudio se muestran en la figura 1 y en la tabla 4.

Discusión

El estudio SLiM es el primer estudio farmacogenético prospectivo, observacional, multicéntrico, de 6 meses de duración que incluye una amplia cohorte de pacientes naive a los ASG, con un amplio rango de edad (8 a 90 años) y una variedad de diagnósticos, así como una cohorte de controles sanos pareados por edad, sexo y raza con el grupo de pacientes. En nuestra muestra, el grupo de pacientes pediátricos estaba constituido por un porcentaje mayor de varones, un mayor porcentaje de sujetos diagnosticados de trastorno bipolar y un grado de psicopatología global más grave (definido como una puntuación CGI-S ≥ 6) que el grupo

Tabla 4 Características demográficas y clínicas basales de los pacientes y controles pediátricos y adultos

	Pacientes				Controles				
	Total (N = 307)	Pediátrico (N = 71)	Adulto (N = 236)	Ped frente a adultos ^a	Total (N = 150)	Pediátrico (N = 18)	Adulto (N = 132)	Ped frente a adultos ^a	Pacientes frente a controles ^b
Edad (años), media (DE) [rango]	37,5 (19,9) [8,8-90,1]	15,9 (1,6) [8,8-17,9]	44,0 (18,4) [18,0-90,1]	0,001	34,1 (13,7) [7,8-73,2]	15,2 (2,8) [7,8-17,8]	36,7 (12,5) [18,4-73,2]	0,001	0,556
Sexo masculino, N (%)	169 (55,0)	49 (69,0)	120 (50,8)	0,007	71 (47,3)	11 (61,1)	60 (45,5)	0,212	0,121
Raza, N (%)^a									
<i>Caucásica</i>	260 (85,5)	53 (75,7)	207 (88,5)	0,052	137 (91,9)	13 (72,2)	124 (94,7)	0,001	0,172
<i>Hispana</i>	25 (8,2)	8 (11,4)	17 (7,3)		10 (6,7)	3 (16,7)	7 (5,3)		
<i>Otros</i>	19 (6,2)	9 (12,9)	10 (4,3)		2 (1,3)	2 (11,1)	0 (0)		
Diagnóstico (DSM-IV), N (%)^b									
<i>Trastornos del espectro de la esquizofrenia</i>	42 (14,0)	9 (12,9)	33 (14,3)	0,779	—	—	—	—	—
<i>Trastorno bipolar</i>	28 (9,3)	14 (20,0)	14 (6,1)	0,001					
<i>Otros trastornos psicóticos</i>	108 (36,0)	26 (37,1)	82 (35,7)	0,772					
<i>Trastornos depresivos</i>	35 (11,7)	1 (1,4)	34 (14,8)	0,003					
<i>TOC</i>	1 (0,3)	0 (0)	1 (0,4)	0,999					
<i>Otros trastornos de ansiedad</i>	9 (3,0)	0 (0)	9 (3,9)	0,124					
<i>Trastornos relacionados con consumo de sustancias</i>	9 (3,0)	0 (0)	9 (3,9)	0,124					
<i>Trastornos de adaptación</i>	14 (4,7)	3 (4,3)	11 (4,8)	0,999					
<i>Trastornos disociativos</i>	2 (0,7)	1 (1,4)	1 (0,4)	0,410					
<i>Trastornos somatomorfos</i>	3 (1,0)	2 (2,9)	1 (0,4)	0,135					
<i>Trastornos de la conducta alimentaria</i>	1 (0,3)	0 (0)	1 (0,4)	0,999					
<i>Trastornos del sueño</i>	3 (1,0)	0 (0)	3 (1,3)	0,999					
<i>Trastornos de personalidad</i>	16 (5,3)	5 (7,1)	11 (4,8)	0,541					
<i>Retraso mental</i>	3 (1,0)	0 (0)	3 (1,3)	0,999					
<i>Trastornos del espectro autista</i>	2 (0,7)	1 (1,4)	1 (0,4)	0,410					
<i>TDAH</i>	5 (1,7)	5 (7,1)	0 (0)	0,001					
<i>Trastorno de conducta/TND</i>	2 (0,7)	2 (2,9)	0 (0)	0,053					

Tabla 4 (continuación)

	Pacientes				Controles				
	Total (N = 307)	Pediátrico (N = 71)	Adulto (N = 236)	Ped frente a adultos ^a	Total (N = 150)	Pediátrico (N = 18)	Adulto (N = 132)	Ped frente a adultos ^a	Pacientes frente a controles ^a
<i>Otros</i>	1 (0,3)	1 (1,4)	0 (0)	0,231					
<i>infancia/adolescencia</i>									
<i>Delirium</i>	10 (3,3)	0 (0)	10 (4,3)	0,124					
<i>Demencia</i>	6 (2,0)	0 (0)	6 (2,6)	0,342					
ICG-gravedad, N (%)^c					—				—
<i>Leve (1-3)</i>	26 (9,9)	11 (15,9)	15 (7,7)	0,001					
<i>Moderada (4-5)</i>	201 (76,4)	36 (52,2)	165 (85,1)						
<i>Grave (6-7)</i>	36 (13,7)	22 (31,9)	14 (7,2)						
Tiempo de exposición a antipsicóticos al inicio del estudio, N (%)^d									—
<i>Completamente naive</i>	121 (39,4)	27 (38,0)	94 (39,8)	0,785	—	—	—	—	—
<i>Exposición previa a ASG ≤ 10 días</i>	186 (60,6)	44 (62,0)	142 (60,2)						
<i>Antes de la primera visita</i>	184 (59,9)	43 (60,6)	141 (59,7)						
<i>En el pasado</i>	2 (0,7)	1 (1,4)	1 (0,5)						
ASG prescrito al inicio del estudio, N (%)^e									
<i>Risperidona</i>	126 (41,0)	51 (71,8)	75 (31,8)	0,001	—	—	—	—	—
<i>Olanzapina</i>	77 (25,1)	3 (4,2)	74 (31,4)	0,001					
<i>Quetiapina</i>	88 (28,7)	15 (21,1)	73 (30,9)	0,109					
<i>Otro^f</i>	16 (5,2)	2 (2,8)	14 (5,9)	0,378					
<i>Exposición previa a ASG (días), media (DE), mediana [rango]</i>	2,4 (2,7), 2,0 [0-10]	2,1 (2,4), 2,0 [0-10]	2,5 (2,8), 1,5 [0-10]	0,372	—	—	—	—	----
<i>Dosis actual de ASG al inicio del estudio (mg), media (DE) [rango]^g</i>	145,7 (185,7) [0-1.200]	123,5 (142,1) [0-530,3]	152,2 (196,5) [0-1.200]	0,736	—	—	—	—	—
<i>Dosis acumulada de ASG al inicio del estudio (mg), media (DE) [rango]^g</i>	560,9 (859,7) [0-6.105,3]	377,4 (545,8) [0-2.727,3]	614,8 (926,1) [0-6.105,3]	0,330	—	—	—	—	—
Tratamiento concomitante, N (%)^h									
<i>Antidepresivos</i>	78 (25,6)	5 (7,2)	73 (30,9)	0,001	—	—	—	—	—
<i>Litio</i>	3 (1,0)	0 (0,0)	3 (1,3)	0,999					

<i>Otros estabilizadores del ánimo</i>	25 (8,2)	3 (4,3)	22 (9,3)	0,185					
<i>Estimulantes</i>	5 (1,6)	5 (7,0)	0 (0)	0,001					
<i>Benzodiazepinas</i>	142 (46,4)	26 (37,1)	116 (49,2)	0,077					
<i>Agentes anticolinérgicos</i>	12 (3,9)	8 (11,3)	4 (1,7)	0,001					
Abandono previo a la evaluación de 6 meses, N (%)ⁱ	144 (46,9)	36 (50,7)	108 (45,8)	0,464	17 (11,3)	3 (16,7)	14 (10,6)	0,432	0,001
<i>Rechazan continuar</i>	21 (6,8)	1 (1,4)	20 (8,5)	0,034	3 (2,0)	2 (11,1)	1 (0,8)	0,038	0,027
<i>Pérdidas de seguimiento</i>	70 (22,8)	23 (32,4)	47 (19,9)	0,034	14 (9,3)	1(5,6)	13 (9,8)	0,999	0,001
<i>Interrupción del ASG</i>	42 (13,7)	10 (14,1)	32 (13,6)	0,950	—	—	—	—	—
<i>Muerte^j</i>	1 (0,3)	0 (0)	1 (0,4)	0,999	0 (0)	0 (0)	0 (0)	—	0,999
<i>Otras razones</i>	6 (2,0)	2 (2,8)	4 (1,6)	0,628	0 (0)	0 (0)	0 (0)	—	0,185
<i>Desconocido</i>	4 (1,3)	0 (0)	4 (1,6)	0,577	0 (0)	0 (0)	0 (0)	—	0,308

En todas las celdas, el % se refiere a porcentajes (en la columna) de participantes para los que se dispone de dicha información.

ASG: antipsicótico de segunda generación; ICG: impresión clínica global; Otros infancia/adolescencia: otros trastornos de la infancia o la adolescencia; Otros trastornos de ansiedad: trastorno de ansiedad generalizada, trastorno de ansiedad no especificado y trastorno por estrés postraumático; Otros trastornos psicóticos: psicosis reactiva breve, trastorno psicótico no especificado, trastorno depresivo mayor con síntomas psicóticos, psicosis inducida por sustancias y trastorno delirante; Ped: Pediátricos; TDAH: trastorno por déficit de atención e hiperactividad; TND: trastorno negativista desafiante; TOC: trastorno obsesivo-compulsivo; Trastornos del espectro de la esquizofrenia: esquizofrenia, trastorno esquizofreniforme y trastorno esquizoafectivo; Trastornos depresivos: trastorno depresivo mayor, distimia y trastorno depresivo no especificado.

^a Los valores de p estadísticamente significativos se muestran en negrita. Para las variables cualitativas, pruebas de Chi cuadrado (χ^2) (Prueba exacta de Fisher cuando procediese). Para las variables cuantitativas, prueba U de Mann-Whitney.

^a Información disponible para 304 pacientes y 149 controles.

^b Información disponible para 300 pacientes. El diagnóstico se refiere al trastorno psiquiátrico para el que se prescribe el ASG. Cuarenta y cinco pacientes presentaban un diagnóstico comórbido de eje I o II (datos disponibles en caso de solicitud).

^c Información disponible para 263 pacientes.

^d Información disponible para 307 pacientes. Completamente naive se refiere a aquellos pacientes a los que se les prescribió un ASG por primera vez en la visita inicial (basal) del estudio. La exposición previa a ASG \leq 10 días se refiere a aquellos pacientes que a lo largo de su vida habían tomado antipsicóticos durante un periodo que no superaba los 10 días, ya fuese porque se les había prescrito un ASG justo antes de la visita inicial (basal) o en el pasado.

^e Información disponible para 307 pacientes.

^f Otros ASG: paliperidona (n = 6 pacientes adultos); aripiprazol (n = 2 pacientes pediátricos y 4 adultos); amisulprida (n = 2 pacientes adultos); asenapina (n = 1 paciente adulto); combinación de olanzapina + sulpirida (n = 1 paciente adulto).

^g En equivalentes de clorpromazina: 100 mg de clorpromazina equivalen aproximadamente a 1,5 mg de risperidona/5 mg de olanzapina/150 mg de quetiapina.

^h Información disponible para 305 pacientes.

ⁱ Información disponible para 303 pacientes y 150 controles.

^j Muerte causada por complicaciones de demencia previamente diagnosticada.

de pacientes adultos. Independientemente de la edad, al inicio del estudio, casi un 40% de los pacientes no había recibido nunca antes tratamiento con ASG. La risperidona fue el ASG más prescrito en ambos grupos de edad. Al inicio del estudio, los pacientes pediátricos presentaban un mayor porcentaje de prescripción de risperidona, agentes anticolinérgicos y estimulantes que los adultos. Por otra parte, el porcentaje de prescripción de olanzapina y antidepresivos era superior en los pacientes adultos. La dosis media diaria de ASG prescrita en pacientes pediátricos era ligeramente inferior que en los adultos, aunque dicha diferencia no era estadísticamente significativa.

En nuestra muestra apenas se prescribieron ASG diferentes a la risperidona, olanzapina y quetiapina. Esta particularidad podría deberse en parte al diseño del estudio. Inicialmente, solo se incluyeron en el estudio SLiM aquellos pacientes a los que se les prescribía por primera vez uno de estos 3 ASG; más adelante, se ampliaron los criterios de inclusión y la prescripción de cualquier ASG fue permitida. Esto puede haber sesgado los resultados en relación con las tasas de prescripción observadas en ambos grupos de edad. No obstante, los datos observados son compatibles con los de estudios observacionales previos en contextos similares, en los que estos fármacos fueron los ASG más prescritos, tanto en población pediátrica^{38,39} como adulta⁴⁰. Salvo por un paciente al que se le había prescrito risperidona por agresividad en el contexto de un trastorno de conducta y bajo cociente intelectual, el resto de los pacientes pediátricos incluidos en el estudio SLiM tomaban ASG para usos no aprobados por las agencias reguladoras de medicamentos a nivel nacional y europeo. No obstante, el hecho de que la olanzapina no se prescribiese apenas en el grupo pediátrico apunta a que los psiquiatras que atienden a niños y adolescentes son conscientes del perfil de efectos adversos metabólicos de este fármaco⁴¹. En cuanto a los tratamientos concomitantes, a pesar de que cada vez es más frecuente la prescripción de antidepresivos con antipsicóticos en niños y adolescentes^{42,43}, la tasa de prescripción conjunta parece ser mayor en la población adulta^{40,44}.

El estudio SLiM presenta una serie de limitaciones inherentes a su diseño naturalista. No se controló la prescripción de ASG y la elección del tipo de ASG y la dosis fue realizada por cada psiquiatra en función de criterios clínicos. Además, la muestra era heterogénea en cuanto a centro/lugar de procedencia (unidades de hospitalización, centros ambulatorios, etc.), diagnóstico, uso de medicamentos concomitantes o consumo de alcohol u otros tóxicos. Se tendrán en cuenta todos estos factores a la hora de examinar mediante futuros análisis los factores clínicos, ambientales y genéticos que pueden estar relacionados con el aumento de peso y los trastornos metabólicos. Las principales dificultades del estudio fueron el reclutamiento de pacientes que no hubiesen tomado ASG con anterioridad y la estrategia de pareamiento del grupo control. A pesar de ello, se consiguió reclutar una cohorte relativamente amplia de pacientes naive a ASG y de controles sanos. Durante el seguimiento, una de las principales dificultades fue la importante tasa de retirada del estudio (alrededor del 50% de los pacientes y el 11% de los controles). El principal motivo de retirada tanto en pacientes adultos como pediátricos fue la pérdida durante el seguimiento (19,9 y 32,4%, respectivamente), mientras que la negativa a continuar en el estudio fue más

frecuente en la población adulta que en la infantil (8,5 frente al 1,4%, respectivamente). La interrupción del ASG prescrito fue el motivo de retirada del estudio en alrededor del 14% de los pacientes (en ambos subgrupos de edad). No obstante, la tasa de interrupción del tratamiento ASG en nuestra muestra podría ser superior al reportado, ya que dicha interrupción podría haber tenido lugar en algún caso de los que se perdieron durante el seguimiento o de los que rechazaron seguir participando. Por otra parte, los controles recibieron una compensación económica en forma de tarjeta regalo por su participación en el estudio SLiM. Esto puede haber ocasionado un «sesgo del voluntario» (es decir, el sesgo que se deriva del hecho de que una determinada muestra pueda contener una mayor proporción de participantes que estén realmente dispuestos a participar en el estudio o experimento⁴⁵). Sin embargo, los autores intentaron controlar dicho sesgo mediante una cuidadosa estrategia de pareamiento del grupo control con el grupo de pacientes. Otra limitación importante se deriva de la técnica de determinación de ASG en suero en cada visita, la cual solo proporciona una medida indirecta de la adherencia al tratamiento. No obstante, las determinaciones se realizaron en un solo centro, donde un bioquímico experto previamente entrenado en la técnica realizó el análisis siguiendo un protocolo estandarizado.

Entre las principales fortalezas de este estudio se encuentran su diseño prospectivo, con 6 meses de seguimiento, la homogeneidad de la muestra de pacientes y controles, el amplio rango de edad de la muestra y el amplio tamaño muestral si tenemos en cuenta las características de la muestra mencionadas. Esta estrategia aumentará el poder del estudio PGx, con reducción del número de factores de confusión y de la probabilidad de efectos de arrastre.

Los resultados del estudio SLiM proporcionarán una mejor comprensión de los factores clínicos, ambientales y genéticos implicados en el aumento de peso y en los trastornos metabólicos asociados al tratamiento con ASG. Además, permitirá explorar el efecto de la edad en este tipo de cambios y el impacto del aumento de peso en la evolución clínica y la calidad de vida de los pacientes que inician un tratamiento con ASG. Por último, el estudio SLiM permitirá la identificación de posibles marcadores biológicos PGx predictores de tolerabilidad a los ASG. En un futuro próximo, todo ello podría ayudar a la individualización del tratamiento antipsicótico y facilitar el desarrollo de nuevas herramientas terapéuticas con un mejor perfil de seguridad y tolerabilidad para los pacientes.

Responsabilidades éticas

Protección de personas y animales. Los autores declaran que los procedimientos seguidos se conformaron a las normas éticas del comité de experimentación humana responsable y de acuerdo con la Asociación Médica Mundial y la Declaración de Helsinki.

Confidencialidad de los datos. Los autores declaran que han seguido los protocolos de su centro de trabajo sobre la publicación de datos de pacientes.

Derecho a la privacidad y consentimiento informado. Los autores han obtenido el consentimiento informado de los pacientes o sujetos referidos en el artículo. Este documento obra en poder del autor de correspondencia.

Fuentes de financiación

Este estudio fue financiado por el Fondo de Investigaciones Sanitarias (FIS), Instituto de Salud Carlos III, Ministerio de Economía y Competitividad de España (PI 06/1165, PI 07/0815, PI 07/0163, y PI 07/0452), Beca Intramural CIBERSAM 2008 y Fundación Mutua Madrileña 2009.

Conflicto de intereses

LP-C y CMD-C han recibido una beca 'Río Hortega' del Instituto de Salud Carlos III, Ministerio de Economía y Competitividad de España y de la Fundación Alicia Koplowitz.

JB ha asesorado o recibido honorarios o becas de Adamed, AstraZeneca, Bristol-Myers Squibb, CIBERSAM, D & A Pharma, Elan, Comisión Europea FP6 y FP7-, Forest, Instituto de Salud Carlos III, Janssen Cilag, Lilly, Lundbeck, Ministerio de Sanidad, Plan Nacional sobre Drogas, Otsuka, Pfizer, Roche, Servier y Shire.

IC ha recibido honorarios o becas de Lilly, Janssen y Otsuka.

RRJ ha asesorado o recibido honorarios o becas de CIBERSAM, Instituto de Salud Carlos III, Lundbeck, Otsuka y Pfizer.

JS ha asesorado o recibido becas de investigación del Ministerio de Economía y Competitividad, Conselleria de Sanidad, ISCIII, TV3, Lilly, Janssen, Otsuka, Roche, Pfizer, y Astra Zeneca.

AG-L ha recibido becas de investigación y ha asesorado o realizado ponencias en nombre de AstraZeneca, Eli Lilly, Boehringer Ingelheim, Lundbeck, Pfizer y Servier.

DF ha asesorado o recibido honorarios de Astra-Zeneca, Bristol-Myers-Squibb, Janssen, Lundbeck, Otsuka y Pfizer.

CA ha asesorado o recibido honorarios o becas de Abbot, Amgen, AstraZeneca, Bristol-Myers Squibb, Caja Navarra, CIBERSAM, la Fundación Alicia Koplowitz, Instituto de Salud Carlos III, Janssen Cilag, Lundbeck, Merck, Ministerio de Ciencia e Innovación, Ministerio de Sanidad, Ministerio de Economía y Competitividad, Mutua Madrileña, Otsuka, Pfizer, Roche, Servier, Shire, Takeda y Schering Plough.

PAS, EG, MF, CT-C, MA-B, MM y BA no tienen ningún conflicto de intereses que declarar.

Agradecimientos

Con el apoyo del Ministerio de Economía y Competitividad, Instituto de Salud Carlos III, CIBERSAM, Comunidad de Madrid (Ayudas I+D en Biomedicina S2010/BMD-2422 AGES) y Fondos Estructurales de la Unión Europea; Fundación Alicia Koplowitz, Fundación Mutua Madrileña y el Comissionat per a Universitats i Recerca del DIUE de la Generalitat de Catalunya (2009 SGR 827).

Anexo. Material adicional

Se puede consultar material adicional a este artículo en su versión electrónica disponible en <http://dx.doi.org/10.1016/j.rpsm.2014.05.004>.

Bibliografía

1. Olfson M, Blanco C, Liu SM, Wang S, Correll CU. National trends in the office-based treatment of children, adolescents, and adults with antipsychotics. *Arch Gen Psychiatry*. 2012;69:1247-56.
2. Ilyas S, Moncrieff J. Trends in prescriptions and costs of drugs for mental disorders in England, 1998-2010. *Br J Psychiatry*. 2012;200:393-8.
3. Fraguas D, Correll CU, Merchan-Naranjo J, Rapado-Castro M, Parellada M, Moreno C, et al. Efficacy and safety of second-generation antipsychotics in children and adolescents with psychotic and bipolar spectrum disorders: Comprehensive review of prospective head-to-head and placebo-controlled comparisons. *Eur Neuropsychopharmacol*. 2011;21:621-45.
4. Leucht S, Cipriani A, Spineli L, Mavridis D, Orey D, Richter F, et al. Comparative efficacy and tolerability of 15 antipsychotic drugs in schizophrenia: A multiple-treatments meta-analysis. *Lancet*. 2013;382:951-62.
5. Bobes J, Arango C, Aranda P, Carmena R, Garcia-Garcia M, Rojas J, et al. Cardiovascular and metabolic risk in outpatients with schizophrenia treated with antipsychotics: Results of the CLAMORS Study. *Schizophr Res*. 2007;90(1-3):162-73.
6. De Hert M, Dekker JM, Wood D, Kahl KG, Möller HJ. Enfermedad cardiovascular y diabetes en personas con enfermedad mental grave. *Rev Psiquiatr Salud Ment*. 2009;2:49-59.
7. Weiden PJ, Mackell JA, McDonnell DD. Obesity as a risk factor for antipsychotic noncompliance. *Schizophr Res*. 2004;66:51-7.
8. Vancampfort D, Probst M, Scheewe T, Maurissen K, Sweers K, Knapen J, et al. Lack of physical activity during leisure time contributes to an impaired health related quality of life in patients with schizophrenia. *Schizophr Res*. 2011;129(2-3):122-7.
9. Dibonaventura M, Gabriel S, Dupclay L, Gupta S, Kim E. A patient perspective of the impact of medication side effects on adherence: Results of a cross-sectional nationwide survey of patients with schizophrenia. *BMC Psychiatry*. 2012;12:20.
10. Lohoff FW, Ferraro TN. Pharmacogenetic considerations in the treatment of psychiatric disorders. *Expert Opin Pharmacother*. 2010;11:423-39.
11. Arranz MJ, Gutierrez B. Pharmacogenetics in psychiatry: The need to prove its benefits. *Rev Psiquiatr Salud Ment*. 2011;4:117-8.
12. Lunshof JE, Gurwitz D. Pharmacogenomic testing: Knowing more, doing better. *Clin Pharmacol Ther*. 2012;91:387-9.
13. Costa e Silva JA. Personalized medicine in psychiatry: New technologies and approaches. *Metabolism*. 2013;62 Suppl 1:S40-4.
14. Sim SC, Ingelman-Sundberg M. Pharmacogenomic biomarkers: New tools in current and future drug therapy. *Trends Pharmacol Sci*. 2011;32:72-81.
15. American Psychiatric Association. Diagnostic and statistical manual of mental disorders. 4th ed. Washington, DC: American Psychiatric Association; 1994.
16. Matthews DR, Hosker JP, Rudenski AS, Naylor BA, Treacher DF, Turner RC. Homeostasis model assessment: Insulin resistance and beta-cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man. *Diabetologia*. 1985;28:412-9.
17. Cook S, Weitzman M, Auinger P, Nguyen M, Dietz WH. Prevalence of a metabolic syndrome phenotype in adolescents: Findings from the third National Health and Nutrition Examination Survey, 1988-1994. *Arch Pediatr Adolesc Med*. 2003;157:821-7.

18. Correll CU, Carlson HE. Endocrine and metabolic adverse effects of psychotropic medications in children and adolescents. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry.* 2006;45:771–91.
19. Grundy SM, Cleeman JI, Daniels SR, Donato KA, Eckel RH, Franklin BA, et al. Diagnosis and management of the metabolic syndrome. An American Heart Association/National Heart, Lung, and Blood Institute Scientific Statement. Executive summary. *Cardiol Rev.* 2005;13:322–7.
20. Andreasen NC, Pressler M, Nopoulos P, Miller D, Ho BC. Antipsychotic dose equivalents and dose-years: A standardized method for comparing exposure to different drugs. *Biol Psychiatry.* 2010;67:255–62.
21. Rijcken CA, Monster TB, Brouwers JR, de Jong-van den Berg LT. Chlorpromazine equivalents versus defined daily doses: How to compare antipsychotic drug doses? *J Clin Psychopharmacol.* 2003;23:657–9.
22. Sobradillo B, Aguirre A, Aresti U, Bilbao A, Fernández-Ramos C, Lizárraga A, et al. Curvas y tablas de crecimiento: estudios longitudinal y transversal. Bilbao: Fundación Faustino Orbeagoizaguirre; 2004.
23. National High Blood Pressure Education Program Working Group on High Blood Pressure in C, Adolescents. The fourth report on the diagnosis, evaluation, and treatment of high blood pressure in children and adolescents. *Pediatrics.* 2004;114 2 Suppl 4th Report:555–76.
24. Guy W. ECDEU Assessment Manual for Psychopharmacology. Rockville, MD: US Department of Health, Education and Welfare Public Health Service Alcohol, Drug Abuse, and Mental Health Administration; 1976.
25. Kolotkin RL, Crosby RD. Psychometric evaluation of the impact of weight on quality of life-lite questionnaire (IWQOL-lite) in a community sample. *Qual Life Res.* 2002;11:157–71.
26. Lingjaerde O, Ahlfors UG, Bech P, Dencker SJ, Elgen K. The U.K.U. side effect rating scale. A new comprehensive rating scale for psychotropic drugs and a cross-sectional study of side effects in neuroleptic-treated patients. *Acta Psychiatr Scand Suppl.* 1987;334:1–100.
27. Zhang G, Terry AV Jr, Bartlett MG. Simultaneous determination of five antipsychotic drugs in rat plasma by high performance liquid chromatography with ultraviolet detection. *J Chromatog B Analyt Technol Biomed Life Sci.* 2007;856(1–2):20–8.
28. Balt SL, Galloway GP, Baggott MJ, Schwartz Z, Mendelson J. Mechanisms and genetics of antipsychotic-associated weight gain. *Clin Pharmacol Ther.* 2011;90:179–83.
29. Lencz T, Malhotra AK. Pharmacogenetics of antipsychotic-induced side effects. *Dialogues Clin Neurosci.* 2009;11:405–15.
30. Lett TA, Wallace TJ, Chowdhury NI, Tiwari AK, Kennedy JL, Muller DJ. Pharmacogenetics of antipsychotic-induced weight gain: Review and clinical implications. *Mol Psychiatry.* 2012;17:242–66.
31. Meyre D, Delplanque J, Chevre JC, Lecoer C, Lobbens S, Gallina S, et al. Genome-wide association study for early-onset and morbid adult obesity identifies three new risk loci in European populations. *Nat Genet.* 2009;41:157–9.
32. Risselada AJ, Mulder H, Heerdink ER, Egberts TC. Pharmacogenetic testing to predict antipsychotic-induced weight gain: A systematic review. *Pharmacogenomics.* 2011;12:1213–27.
33. Speliotes EK, Willer CJ, Berndt SI, Monda KL, Thorleifsson G, Jackson AU, et al. Association analyses of 249,796 individuals reveal 18 new loci associated with body mass index. *Nat Genet.* 2010;42:937–48.
34. Thorleifsson G, Walters GB, Gudbjartsson DF, Steinthorsdottir V, Sulem P, Helgadóttir A, et al. Genome-wide association yields new sequence variants at seven loci that associate with measures of obesity. *Nat Genet.* 2009;41:18–24.
35. Willer CJ, Speliotes EK, Loos RJ, Li S, Lindgren CM, Heid IM, et al. Six new loci associated with body mass index highlight a neuronal influence on body weight regulation. *Nat Genet.* 2009;41:25–34.
36. Cervilla JA, Molina E, Rivera M, Torres-Gonzalez F, Bellon JA, Moreno B, et al. The risk for depression conferred by stressful life events is modified by variation at the serotonin transporter 5HTTLPR genotype: Evidence from the Spanish PREDICT-Gene cohort. *Mol Psychiatry.* 2007;12:748–55.
37. SPSS, Inc. PASW Statistics for Windows. 18.0 ed Chicago: SPSS Inc; 2009.
38. Castro-Fornieles J, Parellada M, Soutullo CA, Baeza I, Gonzalez-Pinto A, Graell M, et al. Antipsychotic treatment in child and adolescent first-episode psychosis: A longitudinal naturalistic approach. *J Child Adolesc Psychopharmacol.* 2008;18:327–36.
39. Merchan-Naranjo J, Tapia C, Bailon C, Moreno C, Baeza I, Calvo-Escalona R, et al. Secondary effects of antipsychotic treatment in naive or quasi-naive children and adolescents: Design of a follow-up protocol and baseline results. *Rev Psiquiatr Salud Ment.* 2012;5:217–28.
40. Haro JM, Edgell ET, Frewer P, Alonso J, Jones PB. The European Schizophrenia Outpatient Health Outcomes Study: Baseline findings across country and treatment. *Acta Psychiatr Scand Suppl.* 2003:7–15.
41. Arango C, Robles O, Parellada M, Fraguas D, Ruiz-Sancho A, Medina O, et al. Olanzapine compared to quetiapine in adolescents with a first psychotic episode. *Eur Child Adolesc Psychiatry.* 2009;18:418–28.
42. Diaz-Caneja CM, Espliego A, Parellada M, Arango C, Moreno C. Polypharmacy with antidepressants in children and adolescents. *Int J Neuropsychopharmacol.* 2012:1–20.
43. Comer JS, Olfson M, Mojtabai R. National trends in child and adolescent psychotropic polypharmacy in office-based practice, 1996–2007. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry.* 2010;49:1001–10.
44. Taylor M, Shajahan P, Lawrie SM. Comparing the use and discontinuation of antipsychotics in clinical practice: An observational study. *J Clin Psychiatry.* 2008;69:240–5.
45. Heiman GW. *Research methods in Psychology.* 3rd ed. Boston & New York: Houghton Mifflin Company; 2002.