



ORIGINAL

Tras 6 meses de tratamiento antipsicótico: ¿mejoría de la salud mental a costa de la salud física?

Leire Martín Otaño^{a,*}, Laura Barbadillo Izquierdo^a, Ander Galdeano Mondragón^a,
Marta Alonso Pinedo^a e Imanol Querejeta Ayerdi^{a,b}

^a Servicio de Psiquiatría, Hospital Donostia, San Sebastián-Donostia (Gipuzkoa), España

^b Departamento de Neurociencias, Centro de Investigación Biomédica en Red de Salud Mental (CIBERSAM), País Vasco, España

Recibido el 7 de febrero de 2012; aceptado el 17 de abril de 2012

Disponible en Internet el 7 de junio de 2012

PALABRAS CLAVE

Agentes
antipsicóticos;
Síndrome X
metabólico;
Trastornos psicóticos;
Primer episodio
psicótico

Resumen

Introducción: La morbimortalidad por causas cardiovasculares en pacientes con esquizofrenia es superior a la de la población general, hecho que se ha puesto más de manifiesto desde la generalización del uso de antipsicóticos de segunda generación.

Objetivos: Examinar la incidencia del síndrome metabólico tras seis meses de tratamiento antipsicótico en pacientes con un primer episodio psicótico no tratado con anterioridad y determinar cambios prospectivos en los parámetros que definen los criterios del síndrome metabólico.

Método: Estudio observacional con diseño de cohortes prospectivo incluyendo pacientes que ingresaron en la unidad de agudos del Hospital Donostia.

Resultados: Veintiún pacientes fueron incluidos en el estudio, completando el mismo 19. Un 26,3% de los pacientes desarrollaron síndrome metabólico a los 6 meses. Se observaron diferencias estadísticamente significativas en los siguientes parámetros: 1) medida del perímetro abdominal con un incremento de 14,6 cm a los 6 meses ($p = 0,001$); 2) niveles de triglicéridos con un incremento medio sobre la medida inicial de 48,99 mg/dl ($p = 0,039$); 3) niveles de glucosa en ayunas con un aumento medio de 10,72 mg/dl ($p = 0,001$).

Conclusiones: Se observaron importantes cambios en los parámetros metabólicos en un periodo corto con el consiguiente riesgo de eventos cardiovasculares asociado en un grupo de pacientes jóvenes. Son necesarias intervenciones dirigidas a asegurar una correcta monitorización de estos pacientes que permitan llevar a cabo medidas para minimizar riesgos.

© 2012 SEP y SEPB. Publicado por Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: lamartintzi@hotmail.com (L. Martín Otaño).

KEYWORDS

Anti-psychotic agents;
Metabolic syndrome X;
Psychotic disorders;
Initial psychotic episode

After six months of anti-psychotic treatment: Is the improvement in mental health at the expense of physical health?

Abstract

Introduction: The morbidity and mortality due to cardiovascular causes in patients with schizophrenia is higher than in the general population, a fact that has been observed more since second generation anti-psychotics came into general use.

Objectives: To determine the incidence of metabolic syndrome in patients with a previously untreated first psychotic episode, as well as the prospective changes in the parameters that define the criteria of metabolic syndrome.

Method: An observational study with a prospective cohort design including patients who were admitted to the Acute Unit of Donostia Hospital.

Results: A total of 21 patients were included in the study, of which 19 completed it. Just over one-quarter (26.3%) of the patients developed a metabolic syndrome at six months. Statistically significant differences were observed in the following parameters: 1) abdominal perimeter measurement with an increase of 14.6 cm at six months ($P=.001$); 2) triglyceride levels with a mean increase over the initial measurement of 48.99 mg/dl ($P=.039$); and 3) fasting blood glucose levels with a mean increase of 10.72 mg/dl ($P=.001$).

Conclusions: Significant changes were observed in metabolic parameters in a short period with the subsequent risk of associated cardiovascular events in a group of young patients. Actions are required directed at ensuring appropriate monitoring of these patients in order to measures to minimise the risks.

© 2012 SEP y SEPB. Published by Elsevier España, S.L. All rights reserved.

Introducción

Los pacientes con esquizofrenia tienen mayores tasas de morbimortalidad y más riesgo de muerte prematura en relación con enfermedades médicas, en especial trastornos cardiovasculares, que la población general^{1,2}. Las razones de este mayor riesgo de trastornos cardiovasculares entre los pacientes con esquizofrenia son complejas y no son uniformes en todos los casos³.

Sin lugar a dudas, los efectos adversos de la medicación, el incremento del suicidio, así como un estilo de vida menos saludable y unos autocuidados deficitarios contribuyen de manera sustancial al incremento de dicha morbimortalidad. Sin embargo, cada vez es mayor la evidencia^{4,5} de que incluso antes de recibir un tratamiento antipsicótico hay un aumento de alteraciones metabólicas en pacientes con esquizofrenia. Además, no parece que la dieta, el nivel socioeconómico o los hábitos de salud sean suficientes para justificar este riesgo⁶.

En esta línea, varios autores^{7,8} plantean la esquizofrenia como un «síndrome de envejecimiento acelerado», y proponen un concepto de esquizofrenia más amplio que el habitual, entendiéndola como un trastorno del desarrollo con anomalías en muchas funciones cerebrales, no solo psicosis; y que afecta a muchas partes del cuerpo, no solo al cerebro.

Actualmente, la introducción y el uso generalizado en la clínica de los antipsicóticos atípicos, está poniendo de manifiesto la relación de estos fármacos con los efectos adversos endocrino-metabólicos y cardiovasculares. Este hecho tiene lugar mientras en la población general, especialmente en países occidentales, se está produciendo un aumento dramático en la incidencia y prevalencia de síndrome metabólico. Es por ello que el síndrome metabólico

en pacientes con esquizofrenia constituye «una epidemia dentro de una epidemia».

Los criterios de síndrome metabólico incluyen la obesidad abdominal, alteración en la glucemia y en el metabolismo lipídico e hipertensión arterial y representan un conjunto de factores de riesgo de enfermedad cardiovascular con un incremento de la mortalidad.

Hay diversos estudios prospectivos en pacientes con un primer episodio psicótico⁹⁻¹⁵, que evalúan la presencia de alteraciones metabólicas a lo largo del tratamiento antipsicótico. Estos estudios son interesantes por diversos motivos. En primer lugar, no hay un efecto de mantenimiento de los tratamientos previos. En segundo lugar, es de prever que el efecto de la enfermedad sobre el estilo de vida en estas fases iniciales sea mínimo. En tercer lugar, para detectar un deterioro del metabolismo de la glucosa o de los lípidos es necesario un seguimiento a largo plazo. Nosotros en este estudio nos centramos en la población de Guipúzcoa. Examinaremos la incidencia del síndrome metabólico a los 6 meses de iniciar el tratamiento antipsicótico en una muestra de pacientes con un primer episodio psicótico no tratado con anterioridad y determinaremos cambios prospectivos en los parámetros que definen los criterios del síndrome metabólico.

Material y métodos

Se trata de un estudio naturalístico, prospectivo con un seguimiento de 6 meses que se llevó a cabo en la Unidad de Agudos del Hospital Donostia, situado en la provincia de Guipúzcoa. Es la única unidad de hospitalización psiquiátrica aguda y el único servicio de urgencias durante las 24 horas de toda la provincia.

El protocolo del estudio fue aprobado por el Comité Ético de Investigación del Hospital Donostia y realizado de acuerdo a la Declaración de Helsinki. Los pacientes seleccionados para el estudio procedían de una muestra consecutiva de pacientes psicóticos que ingresaron en nuestro servicio durante un año.

Los pacientes cumplían los siguientes criterios: 1) edad entre 18 y 55 años, 2) sufrir un primer episodio psicótico que cumple los criterios del DSM- IV para un trastorno psicótico breve, trastorno esquizofreniforme, esquizofrenia o trastorno esquizoafectivo, 3) comprender la naturaleza del estudio y firmar un documento de consentimiento informado. Los criterios de exclusión fueron: 1) cumplir los criterios del DSM-IV para la dependencia de drogas, 2) cumplir los criterios del DSM-IV para el retraso mental, 3) sufrir una enfermedad médica grave (excluyendo patología metabólica previa), 4) negativa a realizarse extracción sanguínea, 5) iniciar tratamiento con estabilizadores del ánimo.

Se recogieron variables sociodemográficas y clínicas, a través de la información proporcionada por los propios pacientes, la historia clínica, un cuestionario «ad hoc» y la exploración psicopatológica. Se realizó una exploración física, que consistió en la medición de: tensión arterial, peso, talla y perímetro abdominal. La tensión arterial fue tomada con el paciente sentado tras 5 minutos de reposo. Para el perímetro abdominal se tomó la medida de la línea media entre el margen costal inferior y la cresta ilíaca (espina ilíaca anterosuperior) en bipedestación. Se realizaron las siguientes pruebas complementarias: TAC craneal, ECG, hemograma, análisis bioquímico (perfil metabólico: determinación de glucosa, colesterol total, colesterol HDL, LDL y triglicéridos), serología (VIH, VHC, VHB, VDRL), perfil hormonal (TSH, T4, prolactina) y cortisol. La exploración física y analítica se realizó de manera previa al inicio de tratamiento antipsicótico.

Los pacientes incluidos en el estudio iniciaron tratamiento antipsicótico según criterio clínico. Los tratamientos concomitantes empleados fueron benzodiazepinas, anticolinérgicos y antidepresivos. Si existían problemas de tolerabilidad y/o eficacia, el antipsicótico era cambiado según criterio clínico.

Las determinaciones de glucosa, colesterol total, colesterol HDL, colesterol LDL, triglicéridos, prolactina, cortisol, así como las mediciones de la tensión arterial, peso y perímetro abdominal fueron repetidas al cabo de 6 meses.

En el momento del reclutamiento, tanto de manera oral como por escrito se les indicaba que dada la naturaleza del estudio, acudieran a la visita de los 6 meses en ayunas de al menos 10 horas (salvo agua y medicación). Un día previo a la visita se les recordaba esta indicación. Las analíticas se realizaron entre las 8 y las 9 am.

Las variables de valoración principales del presente estudio fueron los casos incidentes y los cambios de las concentraciones plasmáticas de los criterios que definen el síndrome metabólico según criterios de «Modified National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel (NCEP ATP IIIA)» (tabla 1) Para el procedimiento estadístico se utilizó la Prueba no paramétrica de Wilcoxon. Se utilizó el programa Statistical Package for Social Science (SPSS), versión 12.0 para todos los análisis estadísticos. El nivel de significación se estableció en 0,05 para todas las pruebas.

Tabla 1 Criterios diagnósticos de síndrome metabólico según «Modified National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel (NCEP ATP IIIA)», American Heart Association (AHA)

NCEP-ATP IIIA (AHA, 2004)

3 o más de los siguientes criterios

1. Glucemia en ayunas \geq 100 mg/dl (incluye diabetes mellitus)
2. Obesidad abdominal:
 - Hombres > 102 cm
 - Mujeres > 88 cm
3. HDL bajo:
 - Hombres < 40 mg/dl
 - Mujeres < 50 mg/dl
4. Presión arterial \geq 130/85 mmHg
5. Triglicéridos \geq 150 mg/dl

Resultados

Inclusión en el estudio y descripción de la muestra (tabla 2, fig. 1, fig. 2)

Se examinó para la posible inclusión en el estudio a un total de 27 pacientes, de los que 2 rechazaron participar en el estudio y 4 no cumplieron criterios de inclusión. Se incluyó a un total de 21 pacientes para el estudio. El 9,5% de los pacientes abandonó el estudio (dos pacientes se negaron a ser evaluados a los seis meses). Finalmente, se incluyó a 19 pacientes (9 hombres y 10 mujeres) en el análisis realizado; con una edad media de 30,74 (SD 9,33). De estos pacientes no había ninguno que cumpliera criterios de síndrome metabólico según ATP IIIA al inicio del estudio.

Valoración de casos incidentes

Incidencia acumulada

La incidencia de casos nuevos a los 6 meses de iniciado el tratamiento antipsicótico fue del 26,3% y con una confianza del 95%, de cada 100 pacientes tratados entre el 6,5 y el 46,1 desarrolla síndrome metabólico

Tabla 2 Variables sociodemográficas

Variabes	Pacientes
Edad	30,74 años (DE= 9,33)
Sexo	9 hombres/10 mujeres
Estado civil	12 solteros/7 casados o en pareja
Situación laboral	12 desempleados/ 4 en activo/ 1 ILT/ 2 estudiantes
Convivencia	2 solos/ 12 familia de origen/ 4 familia propia/1 piso protegido
Nivel de estudios	2 ninguno/ 13 primarios/ 4 secundarios

DE: desviación estándar; ILT: incapacidad laboral transitoria.

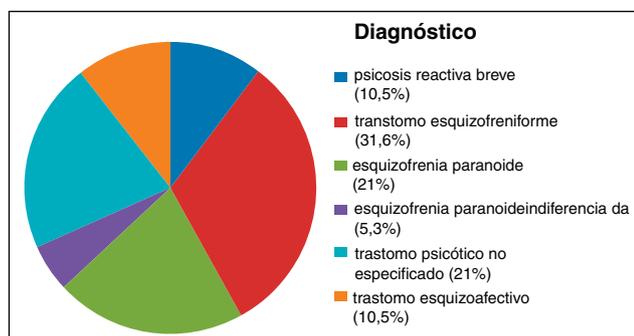


Figura 1 Diagnóstico según DSM IV.

Tasa de incidencia

El número de casos nuevos de pacientes que desarrollan síndrome metabólico al mes es de 0,044, es decir, por cada 100 pacientes tratados el 4,4 de los pacientes desarrollan síndrome metabólico.

Con una confianza del 95% por cada 100 pacientes tratados en un mes aparecerían entre 1,6 y 11,8 casos nuevos.

Cambios de parámetros biométricos (tabla 3, fig. 3)

Después de 6 meses de tratamiento antipsicótico, las concentraciones de triglicéridos y glucosa aumentaron de manera significativa, así como también se observó un aumento del perímetro abdominal. Por otro lado, no se observó ningún cambio en las concentraciones de HDL.

Por lo que respecta a la tensión arterial, tanto sistólica como diastólica, la tendencia era hacia el aumento pero no se pudieron establecer diferencias significativas.

Discusión

En la era previa a la aparición del primer tratamiento antipsicótico ya había estudios que sugerían un nexo fisiopatológico entre psicosis y alteraciones metabólicas¹⁶.

Sin embargo, los estudios al respecto son dispares y existe una falta de consistencia entre ellos. Aunque algunos estudios no han encontrado anomalías previas¹¹ o no las han encontrado en determinados parámetros^{4,17}, cada vez es mayor el número de estudios que concluyen que los pacientes con esquizofrenia de nuevo diagnóstico presentan

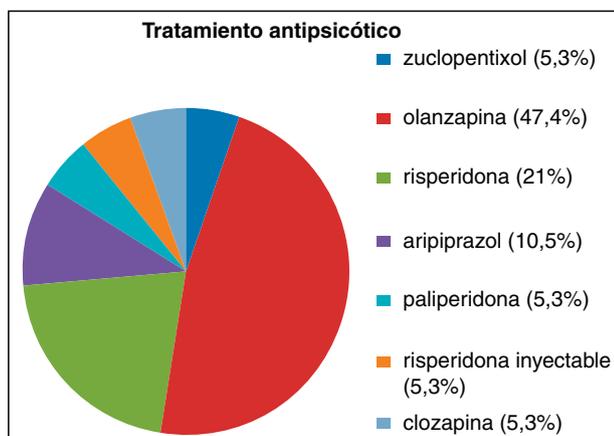


Figura 2 Tratamiento antipsicótico.

alteraciones metabólicas previas al uso de antipsicóticos^{4,5} (e incluso sus familiares¹⁸). Para poder arrojar luz sobre esta cuestión resultan útiles los estudios en pacientes que presentan un primer episodio psicótico, ya que se eliminan potenciales factores de confusión que pueden estar interfiriendo en dichos hallazgos. En nuestro estudio no se observó ningún paciente que cumpliera criterios para el diagnóstico de síndrome metabólico previo al tratamiento antipsicótico.

A raíz del uso de manera generalizada de antipsicóticos de segunda generación en la práctica clínica, han aumentado el número de estudios que evalúan las alteraciones metabólicas en pacientes que sufren un primer episodio psicótico. Sin embargo, en la mayoría se estudian cambios a corto plazo y muchos analizan los cambios en los diferentes parámetros de manera individual, existiendo menos estudios que observen el desarrollo de síndrome metabólico en su conjunto. Algunos de los estudios que valoran los casos incidentes de síndrome metabólico observaron incidencias de síndrome metabólico del 10% a las 6 semanas y del 13,6% al año^{12,13}. En el caso del presente estudio las cifras son más elevadas, observándose una incidencia del 26,3% a los 6 meses.

Al analizar pormenorizadamente los parámetros que definen el síndrome metabólico podemos destacar que en el presente estudio, en un periodo de tiempo de 6 meses de tratamiento, ya se observan diferencias significativas en las concentraciones plasmáticas medias de glucosa en ayunas y triglicéridos y en la medida del perímetro abdominal, con el consiguiente riesgo de eventos cardiovasculares asociado. Es remarcable que este aumento es observado en un periodo relativamente corto de tiempo y en un grupo de pacientes jóvenes.

Se ha sugerido que la diabetes tipo 2 es una enfermedad con un largo periodo prodrómico asintomático, y por lo tanto para detectar una diabetes de nueva aparición se necesitaría un periodo de tiempo más largo¹⁴ aunque en el presente estudio se observa que 6 meses son suficientes para producir un aumento en las concentraciones plasmáticas de glucosa en ayunas.

Es conocido el diferente riesgo de eventos cardiovasculares en función del sexo y dichas diferencias se recogen en diversos trabajos. El trabajo de Saddichha¹² encontró aumentos significativos de glucosa en ayunas a las 6 semanas en los hombres, no así en las mujeres. En el estudio llevado a cabo por Attux¹⁵ se encontraron aumentos significativos en el perímetro abdominal a los 6 meses solo en el caso de las mujeres.

A la hora de elegir el antipsicótico a emplear en pacientes con un primer episodio de psicosis es necesario tener en cuenta los diferentes niveles de riesgo de desarrollar distintos efectos adversos, que están establecidos en base a la evidencia disponible¹⁹⁻²².

Los mecanismos por los que los antipsicóticos producen sus efectos en el empeoramiento del perfil metabólico son escasamente comprendidos hasta la fecha y presentan gran variabilidad; así por ejemplo, en el aumento de peso hay muchos receptores que se sugieren implicados. Uno de ellos sobre el que hay más evidencia es el H1, a pesar de que el mecanismo por el que el antagonismo del receptor H1 pueden inducir aumento de peso es desconocido. Asimismo, aunque en la mayoría de los casos la magnitud

Tabla 3 Cambios en parámetros biométricos. Prueba no paramétrica de Wilcoxon

Criterios diagnósticos	Previo al tratamientoMedia (DE)	A los 6 meses de tratamientoMedia (DE)	p
Perímetro abdominal	83,033 cm (11,24)	97,63 cm (11,04)	0,001
Triglicéridos	94,06 mg/dl (42,46)	143,05 mg/dl (99,92)	0,039
HDL	53,55 mg/dl (17,24)	53,79 mg/dl (18,65)	0,913
PAS	118,42 mmHg (12,25)	125,05 mmHg (15,09)	0,113
PAD	72,11 mmHg (9,02)	76,11 mmHg (8,9)	0,104
Glucosa	78,39 mg/dl (12,17)	89,11 mg/dl (6,55)	0,001

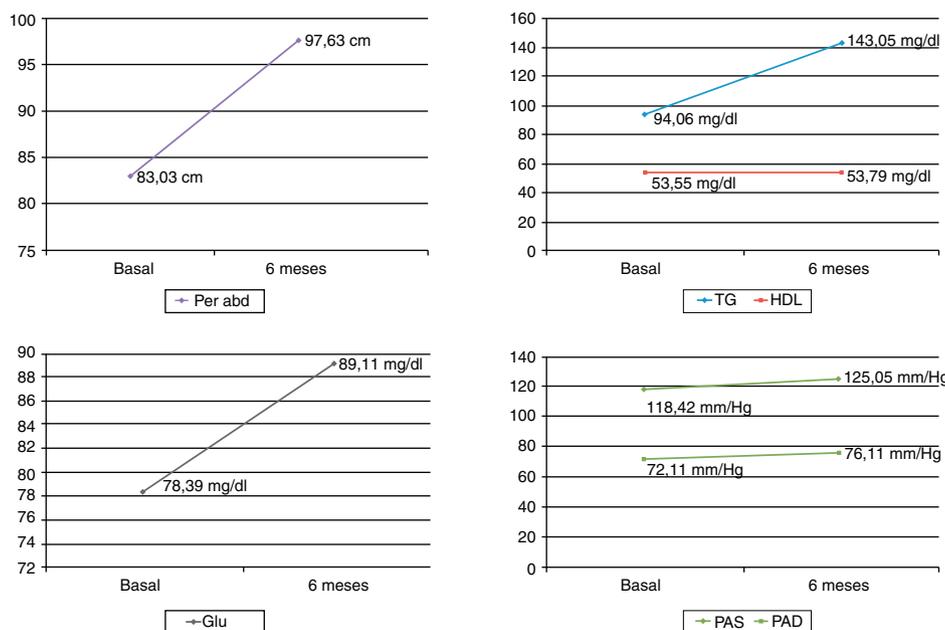
del aumento de peso explica la mayor parte de nuevas apariciones de diabetes tipo 2, al igual que ocurre en la población general, hay algunos casos en los que la aparición de diabetes se produce sin cambios en el peso corporal^{23,24}. Estudios recientes²⁵ sugieren efectos de los antipsicóticos en la función del transportador de glucosa, de manera que la atenuación directa de su función produciría elevaciones de glucosa circundante y una hipersecreción compensadora de insulina. Todavía son necesarios más estudios prospectivos a largo plazo en pacientes con un primer episodio psicótico que contribuyan a arrojar luz sobre un asunto en el que, a día de hoy, la gran variabilidad y falta de consistencia entre los diferentes estudios, en cuanto a resultados y mecanismos sugeridos para la producción de las alteraciones se refiere, es la norma.

Las limitaciones del presente estudio son el tamaño de la muestra, así como la duración del seguimiento. Asimismo, debido a que los participantes no se encontraban en régimen hospitalario al realizar la visita de los 6 meses, cabe la posibilidad de que algún paciente no siguiera el régimen de ayuno propuesto, siendo este hecho de difícil control, más allá de explorar dicho cumplimiento en el momento previo a la extracción sanguínea.

A modo de reflexión cabe destacar que, tras la generalización del uso de los antipsicóticos de segunda generación y la emergencia de sus efectos adversos metabólicos, diversos organismos internacionales redactaron y publicaron un consenso²⁰ en el cual se recomienda la monitorización de la salud física de estos pacientes. También la Sociedad Española de Psiquiatría y de Psiquiatría biológica publicó en 2007 un consenso, «Consenso sobre la salud física del paciente con esquizofrenia» en el que se recoge un protocolo de monitorización de la salud física²⁶.

En 2010, un estudio a nivel nacional analizó el impacto de la diseminación de dicho consenso en cuanto a la monitorización de parámetros predictores de diabetes y riesgo cardiovascular, quedando patente su eficacia al constatarse un aumento en la recogida y documentación de parámetros de salud física²⁷. Sin embargo, todavía queda mucho por mejorar, tal y como muestran estudios a nivel internacional^{28,29}, que concluyeron que la monitorización continua siendo baja, constatándose además que cuanto más joven es el paciente, existe más riesgo de que la monitorización no se lleve a cabo.

Surgen aquí varias preguntas: ¿Cómo conseguir esa mejora, y no solo en la monitorización, sino también en el

**Figura 3** Parámetros a nivel basal y a los 6 meses.

enfoque hacia un tratamiento adecuado de la patología física de los pacientes?, ¿estamos los profesionales de la salud mental realmente concienciados de su importancia?, ¿podría afectar esta monitorización a las intervenciones dirigidas a la optimización de la salud mental, a la relación terapéutica con pacientes frágiles y con tendencia a la proyección y a las vivencias paranoides?, ¿es la atención especializada en salud mental o la atención primaria la que debería tomar responsabilidad en la monitorización de la salud física?

Es un hecho constatado que los usuarios de los centros de salud mental faltan a más consultas comparando con pacientes de otras especialidades médicas^{30,31}. Entre las variables predictoras de inasistencia³¹ se encuentran, entre otras: una menor edad, escaso insight, escasa adherencia al tratamiento, abuso de sustancias, olvidos. . . variables que pueden estar presentes en una alta proporción de los pacientes con un primer episodio psicótico. Además, es menos probable que pacientes jóvenes (entre 25-44 años) mantengan citas regulares con su médico de atención primaria³². Por tanto, medidas enfocadas a mejorar la adhesión de los pacientes y su participación activa en su plan de cuidados, programas específicos centrados en las necesidades de estos pacientes así como una mejora en el grado de coordinación y comunicación entre la atención primaria y especializada, pueden ayudar a proporcionar una mejor calidad de cuidados que converjan en una mejor salud global del paciente.

Responsabilidades éticas

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

Confidencialidad de los datos. Los autores declaran que han seguido los protocolos de su centro de trabajo sobre la publicación de datos de pacientes y que todos los pacientes incluidos en el estudio han recibido información suficiente y han dado su consentimiento informado por escrito para participar en dicho estudio.

Protección de personas y animales. Los autores declaran que para esta investigación no se han realizado experimentos en seres humanos ni en animales.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

- Saha S, Chant D, McGrath J. A systematic review of mortality in schizophrenia: is the differential mortality gap worsening over time? *Arch Gen Psychiatry*. 2007;64:1123-31.
- Brown S, Barraclough B, Inskip H. Causes of the excess mortality of schizophrenia. *Br J Psychiatry*. 2000;177:212-7.
- Hennekens CH, Hennekens AR, Hollar D, Casey DE. Schizophrenia and increased risk of cardiovascular disease. *Am Heart J*. 2005;150:1115-21.
- Fernandez-Egea E, Bernardo M, Donner T, Conget I, Parellada E, Justicia A. The metabolic profile of antipsychotic naïve patients with nonaffective psychosis. *Br J Psychiatry*. 2009;194:434-8.
- Ryan MC, Collins P, Thakore JH. Impaired fasting glucose tolerance in first-episode. Drug-naïve patients with schizophrenia. *Am J Psychiatry*. 2003;160:284-9.
- Kirkpatrick B, Miller BJ, García-Rizo C, Fernandez-Egea E, Bernardo M. Is abnormal glucose tolerance in antipsychotic naïve patients with non-affective psychosis confounded by health habits? *Schizophr Bull*. 2012;38:280-4.
- Kirkpatrick B, Messias E, Harvey PD, Fernández-Egea E, Bowie CR. Is schizophrenia a syndrome of accelerating aging? *Schizophr Bull*. 2007;34:1024-32.
- Kirkpatrick B. El concepto de esquizofrenia. *Rev Psiquiatr Salud Ment*. 2009;2:105-7.
- Fernandez-Egea E, Miller B, García-Rizo C, Bernardo M, Kirkpatrick B. Metabolic effects of olanzapine in patients with newly diagnosed psychosis. *J Clin Psychopharmacol*. 2011;31:154-9.
- Kahn RS, Fleischhacker WW, Boter H, Davidson M, Vergouwe Y, Keet LP, et al. Effectiveness of antipsychotic drugs in first-episode schizophrenia and schizophreniform disorder: an open randomised clinical trial. *Lancet*. 2008;371:1085-97.
- Crespo-Facorro B, Perez-Iglesias R, Ramirez-Bonilla M, Martínez-García O, Llorca J, Vazquez-Barquero J. A practical clinical trial comparing haloperidol, risperidone and olanzapine for the acute treatment of first-episode nonaffective psychosis. *J Clin Psychiatry*. 2006;67:1511-21.
- Saddichha S, Manjunatha N, Ameen S, Akthar S. Metabolic syndrome in first episode schizophrenia-a randomized double-blind controlled, short term prospective study. *Schizophr Res*. 2008;101:266-72.
- Patel JK, Buckley PF, Woolson S, Hamer RM, McEvoy JP, Perkins DO, et al. Metabolic profiles of second-generation antipsychotics in early psychosis: Findings from the CAFÉ study. *Schizophr Res*. 2009;111:9-16.
- Pérez-Iglesias R, Mata I, Pelayo-Terán JM, Amado JA, García-Unzueta MT, Berja A, et al. Alteraciones de la glucosa y los lípidos al año de tratamiento en una población no tratada con anterioridad. *Schizophr Res*. 2009;107:115-21.
- Attux C, Quintana MI, Chaves AC. Weight gain, dyslipemia and altered parameters for metabolic syndrome on first episode psychotic patients after six-month follow-up. *Rev Bras Psiquiatr*. 2007;29:346-9.
- Kohen D. Diabetes Mellitus and schizophrenia: historical perspective. *Br J Psychiatry*. 2004;184 Suppl. 47:S64-6.
- Kirkpatrick B, García-Rizo C, Tang K, Fernández-Egea E, Bernardo M. Cholesterol and triglycerides in antipsychotic-naïve patients with nonaffective psychosis. *Psychiatry Research* 2010;178:559-61.
- Fernandez-Egea E, Miller B, Bernardo M, Donner T, Kirkpatrick B. Parental history of type 2 diabetes in patients with nonaffective psychosis. *Schizophr Res*. 2008;98:302-6.
- Allison DB, Mentore JL, Heo M, Chandler LP, Cappelleri JC, Infante MC, et al. Antipsychotic induced weight gain: a comprehensive research synthesis. *Am J Psychiatry*. 1999;15:1686-96.
- American Diabetes Association; American Psychiatric Association; American Association of Clinical Endocrinologists; North American Association for the Study of Obesity. Consensus development conference on antipsychotic drugs and obesity and diabetes. *Diabetes Care*. 2004;27:596-601.
- Baptista T. Body weight gain induced by antipsychotic drugs: mechanisms and managements. *Acta Psychiatr Scand*. 1999;100:3-16.
- Newcomer JW. Second-generation (atypical) antipsychotics and metabolic effects: a comprehensive literature review. *CNS Drugs*. 2005;19 Suppl. 1:1-93.

23. Jin H, Meyer JM, Jeste DV. Phenomenology of and risk factors for new-onset diabetes-mellitus and diabetic ketoacidosis associated with atypical antipsychotics: an analysis of 45 published cases. *Ann Clin Psychiatry*. 2002;14:59–64.
24. Newcomer JW, Haupt DW, Fucetola R, Melson AK, Schweiger JA, Cooper BP, et al. Abnormalities in glucose regulation during antipsychotic treatment of schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry*. 2002;59:337–45.
25. Dwyer DS, Donohoe D. Induction of hyperglycemia in mice with atypical antipsychotic drugs that inhibit glucose uptake. *Pharmacol Biochem Behav*. 2003;75:255–60.
26. Saiz Ruiz J, Bobes García J, Vallejo Ruiloba J, Giner Ubago J, García-Portillo MP, Grupo de trabajo sobre la salud física del paciente con esquizofrenia. Consenso sobre la Salud Física del Paciente con Esquizofrenia de las Sociedades Españolas de Psiquiatría y de Psiquiatría biológica. *Actas Esp Psiquiatr*. 2008;36:251–64.
27. Saiz Ruiz J, Saiz González MD, Alegría AL, Mena E, Luque J, Bobes J. Impacto del Consenso Español sobre la Salud Física del Paciente con Esquizofrenia. *Rev Psiquiatr Salud Ment*. 2010;3:137–44.
28. Haupt DW, Rosenblatt LC, Kim E, Baker RA, Whitehead R, Newcomer JW. Prevalence and predictors of lipid and glucose monitoring in commercially insured patients treated with second-generation antipsychotic agents. *Am J Psychiatry*. 2009;166:345–53.
29. Morrato EH, Newcomer JW, Kamat S, Baser O, Harnett J, Cuffel B. Metabolic screening after the American Association's consensus statement on antipsychotic drugs and diabetes. *Diabetes Care*. 2009;32:1037–42.
30. Crabb J, McAllister M, Blair A. Who should swing the stethoscope? An audit of baseline physical examination and blood monitoring on new patients accepted by an early intervention in psychosis team. *Early Interv Psychiatry*. 2009;3:312–6.
31. Mitchell AJ, Selmes T. Why don't patients attend their appointments? Maintaining engagement with psychiatric services. *Adv Psychiatr Treat*. 2007;13:423–34.
32. Hamilton V, Luthra M, Evans P. Non attendance in general practice: a questionnaire survey. *Prim Health Care Res Dev*. 2002;3:226–30.