

Artículo original

Evaluación y seguimiento metabólico del paciente con diagnóstico de esquizofrenia[☆]

Gabriel Fernando Oviedo^{a,*}, Carlos Gómez Restrepo^b, Adriana Bohórquez Peñaranda^c, Jenny García Valencia^d, Luis Eduardo Jaramillo^e, Nathalie Tamayo^f, María Luisa Arenas^g y Carolina Vélez Fernández^h

^a Médico psiquiatra, subespecialista en psiquiatría de enlace, Profesor departamento de Psiquiatría y Salud Mental, Pontificia Universidad Javeriana. Hospital Universitario San Ignacio, Bogotá, Colombia. Delegado Asociación Colombiana de Psiquiatría

^b Médico psiquiatra, psicoanalista, psiquiatra de enlace, magíster en Epidemiología Clínica. Profesor titular y Director del Departamento de Epidemiología Clínica y Bioestadística. Pontificia Universidad Javeriana. Hospital Universitario San Ignacio, Bogotá, Colombia

^c Médica psiquiatra, magístra en Epidemiología Clínica. Profesora asistente del departamento de Psiquiatría y Salud Mental. Pontificia Universidad Javeriana, Bogotá, Colombia

^d Médica psiquiatra, Doctora en Epidemiología Clínica. Profesora asociada del Departamento de Psiquiatría, Facultad de Medicina. Universidad de Antioquia, Medellín, Antioquia, Colombia

^e Médico psiquiatra, Master en Farmacología. Profesor Universidad Nacional de Colombia, Bogotá, Colombia

^f Médica psiquiatra, candidata a MSc Epidemiología Clínica. Pontificia Universidad, Bogotá, Colombia

^g Médico, Residente de Psiquiatría General, Pontificia Universidad Javeriana. Asistente de investigación, Bogotá, Colombia

^h Médica cirujana, Residente de Psiquiatría Pontificia Universidad Javeriana. Asistente de investigación, Bogotá, Colombia

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:

Recibido el 26 de julio de 2014

Aceptado el 1 de diciembre de 2014

On-line el 23 de junio de 2015

Palabras clave:

Guía de práctica clínica

RESUMEN

Objetivos: Determinar los exámenes paraclínicos relacionados con riesgo metabólico, que se les deben practicar a los pacientes adultos con diagnóstico de esquizofrenia. Ayudar al clínico en la toma de decisiones sobre las estrategias de evaluación diagnóstica complementarias basadas en el adulto con diagnóstico de esquizofrenia.

Método: Se elaboró una guía de práctica clínica bajo los lineamientos de la Guía Metodológica del Ministerio de Salud y Protección Social para identificar, sintetizar, evaluar la evidencia y formular recomendaciones respecto al manejo y seguimiento de los pacientes adultos con

[☆] La Guía de práctica clínica para el diagnóstico, tratamiento e inicio de la rehabilitación psicosocial de los adultos con esquizofrenia completa fue desarrollada por el grupo que aparece en el anexo de este artículo. Este artículo-resumen fue redactado por los integrantes del grupo que se mencionan bajo el título. La fuente principal del documento es la guía, aclaramos que algunos apartes fueron tomados textualmente del texto de la guía pues no requerían ajustes o modificaciones. Financiación: El desarrollo de la Guía de Atención Integral fue financiado por el Ministerio de Salud y Protección Social y por el Departamento Administrativo de Ciencia, Tecnología e Innovación (Colciencias), mediante Contrato 467 de 2012 suscrito con la Pontificia Universidad Javeriana. Convocatoria 563 de 2012 de Colciencias (Conformación de un banco de proyectos para el desarrollo de Guías de Atención Integral (GAI) Basadas en Evidencia), fue elegido por el Consejo del Programa Nacional de Ciencia y Tecnología de la Salud, el proyecto fue liderado por la Pontificia Universidad Javeriana, en alianza con la Universidad de Antioquia y la Universidad Nacional de Colombia (Alianza CINETS).

* Autor para correspondencia: Médico Especialista en Psiquiatría, Subespecialista en Psiquiatría de Enlace. Hospital Universitario San Ignacio, Profesor Facultad de Medicina Pontificia Universidad Javeriana. Departamento de Psiquiatría y Salud Mental. Bogotá Colombia.

Correo electrónico: goviedo@javeriana.edu.co (G.F. Oviedo).

<http://dx.doi.org/10.1016/j.rcp.2015.05.008>

0034-7450/© 2014 Asociación Colombiana de Psiquiatría. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

Esquizofrenia
Síndrome metabólico

diagnóstico de esquizofrenia. Se adoptó y actualizó la evidencia de la guía NICE 82, que contestaba la pregunta acá planteada. Se presentó la evidencia y su graduación al grupo desarrollador de la guía (GDG) para la formulación de las recomendaciones siguiendo la metodología propuesta por el abordaje GRADE.

Resultados: El riesgo de mortalidad general en esquizofrenia es mayor que en la población general excluyendo el suicidio. Los resultados relacionados con la mortalidad asociada a antipsicóticos muestran resultados contradictorios. Los desenlaces metabólicos mostraron una mayor incidencia y asociación con la esquizofrenia y el tratamiento con antipsicóticos (APS). El diagnóstico de dislipidemia en los hombres con esquizofrenia parece ser menor que en la población general. Sin embargo, los cambios en el peso, en los niveles de glicemia, colesterol HDL y triglicéridos están influidos por el uso de antipsicóticos y en general hay un mayor riesgo de desarrollar diabetes mellitus en las personas adultas con esquizofrenia. **Conclusión:** Con base en la evidencia encontrada se justificó la formulación de un plan de evaluación de variables fisiológicas y paraclínicas, tanto antes como durante el manejo con AP del adulto con diagnóstico de esquizofrenia. Se consideró que la calidad general de la evidencia es baja teniendo en cuenta que la mayoría de los reportes provienen de estudios de observaciones que tienen riesgo de sesgo y algunos diseños tienen limitaciones metodológicas.

© 2014 Asociación Colombiana de Psiquiatría. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

Metabolic Control, Evaluation and Follow-up Interventions in Patients With Schizophrenia

A B S T R A C T

Keywords:
Clinical Practice Guidelines
Schizophrenia
Metabolic risk

Objectives: To determine the laboratory tests, related to metabolic risk that should be practiced to adult patients diagnosed with schizophrenia. To assist the clinician decision-making process about complementary diagnostic evaluation strategies in adult diagnosed with schizophrenia.

Methods: A clinical practice guideline was elaborated under the parameters of the Methodological Guide of the *Ministerio de Salud y Protección Social* to identify, synthesize and evaluate the evidence and make recommendations about the treatment and follow-up of adult patients with schizophrenia. The evidence of NICE guide 82 was adopted and updated. The evidence was presented to the Guideline Developing Group and recommendations, employing the GRADE system, were produced.

Results: The risk of overall mortality in schizophrenia is higher than in the general population excluding suicide. Results related with mortality associated to antipsychotics showed contradictory results. Metabolic outcomes showed a higher incidence and association with schizophrenia and treatment with antipsychotics (AP). The diagnosis of dyslipidemia in men with schizophrenia appears to be lower in comparison with the general population. However, changes in weight, blood sugar levels, HDL cholesterol and triglycerides are influenced by the use of antipsychotics in general there is a higher risk of developing diabetes mellitus in adults with schizophrenia.

Conclusion: Based on the evidence found a plan was formulated for the evaluation of physiological and paraclinical variables during and before the management with AP in adult diagnosed with schizophrenia. The overall quality of evidence is low considering that most of the reports come from observational studies that have risk of bias and some designs have methodological limitations.

© 2014 Asociación Colombiana de Psiquiatría. Published by Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

Introducción

La farmacoterapia se considera la piedra angular en el tratamiento de la esquizofrenia y su implementación

racional puede influir en el control de varios de los síntomas de esta enfermedad y mejorar la integración psicosocial de los individuos afectados^{1,2}. Sin embargo, los tratamientos psicofarmacológicos no son inocuos, pueden tener efectos en múltiples sistemas o procesos, como el

hematológico³⁻⁶, los metabólicos^{7,8} y el cardiovascular^{9,10}, entre otros.

Varios grupos de investigadores han propuesto protocolos y recomendaciones de seguimiento clínico y paraclínico en el marco del tratamiento de la esquizofrenia; estos se han desarrollado con consensos formales o informales en el marco de los servicios de salud de sus países de origen, el tipo de práctica clínica y las necesidades específicas de sus grupos poblacionales^{3,11-19} para mejorar la práctica clínica.

En consecuencia, se formuló la siguiente pregunta para el desarrollo de las recomendaciones sobre la evaluación y el seguimiento metabólico del paciente con diagnóstico de esquizofrenia: *¿Cuáles son los exámenes paraclínicos que se les deben practicar a los pacientes con diagnóstico de esquizofrenia al inicio del tratamiento farmacológico y durante el seguimiento del tratamiento?*

Metodología

Para la realización de la GPC se utilizaron los pasos propuestos en el documento Guía Metodológica para la elaboración de Guías de Práctica Clínica en el Sistema General de Seguridad Social en Salud colombiano. La metodología detallada de la elaboración de la guía se encuentra en el documento completo disponible en la página web del Ministerio de Salud y Protección Social (<http://www.minsalud.gov.co>)²⁰. Para el desarrollo de las recomendaciones basadas en la evidencia sobre la evaluación y el seguimiento metabólico de los pacientes con diagnóstico de esquizofrenia se elaboró un protocolo de revisión sistemática de la literatura que se detalla a continuación.

Búsqueda y selección de la literatura

Se realizó un proceso general de búsqueda de guías de práctica clínica sobre la evaluación y el tratamiento del adulto con diagnóstico de esquizofrenia. El proceso incluyó una búsqueda exhaustiva en diferentes fuentes de guías, una tamización y una evaluación de calidad. Para el desarrollo de la guía completa se tomó como base la guía NICE 82²¹. Para esta pregunta clínica se realizó una búsqueda de novo y se realizó una selección pareada de los títulos para apreciar críticamente. La fecha de la última búsqueda fue en Agosto de 2013.

Se condujo una búsqueda sistemática de la literatura en PubMed, EMBASE, BVS y Cochrane para identificar estudios que reportaran la incidencia de los desenlaces críticos (Diabetes e hiperglicemia, síndrome metabólico, sobrepeso, dislipidemia) en pacientes adultos con diagnóstico de esquizofrenia, que identificó las publicaciones relevantes hasta agosto de 2013. Se incluyeron revisiones sistemáticas y metaanálisis, ensayos clínicos y estudios de cohortes, en español, inglés y francés. Se excluyeron estudios *post-hoc*, reportes de caso, series de casos, casos y controles, corte transversal, revisiones narrativas no sistemáticas y cartas al editor. También fueron excluidos aquellos con pacientes con demencia, reportes de conjunto de pacientes con diferentes diagnósticos psiquiátricos (salvo trastorno esquizoafectivo, esquizofreniforme o bipolar) que no tuviesen un análisis de subgrupos, de mujeres embarazadas, de pacientes con diagnóstico de

esquizofrenia de inicio muy tardío (mayores de 65) y artículos que trataran específicamente sobre esquizofrenia y consumo de sustancias. Una vez preseleccionados los estudios, se escogieron para apreciar aquellos que aportaran información para la frecuencia de toma de paraclínicos y estuvieran relacionados con los medicamentos evaluados en la elaboración de la guía y se excluyeron aquellos que solo incluyeran comparaciones de medicamentos cabeza a cabeza.

Evaluación y selección de estudios individuales

Una vez seleccionados los estudios relevantes, teniendo en cuenta los criterios de inclusión descritos anteriormente, cada documento fue sometido a una evaluación de su calidad. Dicha evaluación fue realizada por dos evaluadores de manera independiente, y los desacuerdos fueron resueltos por consenso o por un tercer revisor.

Evaluación de la calidad de la evidencia y formulación de recomendaciones

Una vez se seleccionaron los artículos que deberían ser incluidos para basar la formulación de las recomendaciones, se dio paso a la síntesis de la información y a la consolidación del cuerpo de la evidencia disponible para cada uno de los desenlaces considerados como críticos por el grupo desarrollador (GDG).

La evidencia fue presentada en una reunión al GDG, en conjunto con un borrador de las recomendaciones. Las cuales fueron definidas y graduadas en fortaleza a partir de las siguientes consideraciones: calidad de la evidencia, balance entre beneficios y riesgos, consumo de recursos y valores y preferencias de los pacientes (el grupo contaba con delegados de Asociación Colombiana de Personas con Esquizofrenia y sus Familiares). En caso de no contar con evidencia se establecieron las recomendaciones y su fortaleza por consenso.

Para facilitar la lectura del artículo e interpretación de las recomendaciones, se utilizarán las siguientes convenciones:

Recomendación fuerte a favor de la intervención	↑↑
Recomendación débil a favor de la intervención	↑
Recomendación débil en contra de la intervención	↓
Recomendación fuerte en contra de la intervención	↓↓
Punto de buena práctica	✓
Por consenso de expertos	CE

Resultados

En la [figura 1](#) se ilustran los resultados del proceso de búsqueda y selección de los estudios para actualizar el cuerpo de la evidencia que sirvió de base para la formulación de recomendaciones. El detalle de los artículos incluidos y excluidos puede ser consultado en el documento completo de la guía en la página del Ministerio de Salud y Protección Social (gpc.minsalud.gov.co)²².

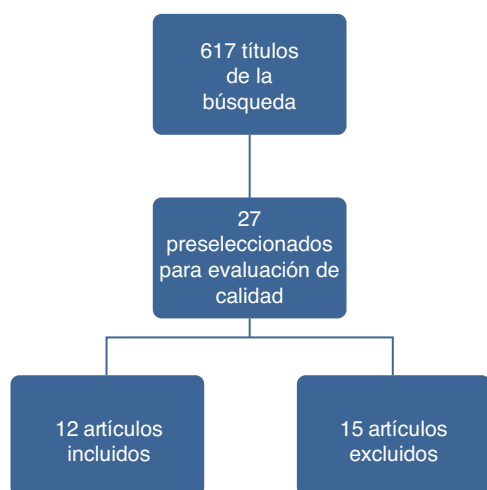


Figura 1 – Resultados del proceso de búsqueda y selección de estudios.

Descripción de los hallazgos y calidad de la evidencia

Diabetes mellitus e hiperglicemia

Se incluyeron diez estudios que reportaron la evaluación de la diabetes en pacientes con esquizofrenia²³⁻³² y un metaanálisis que reportó la prevalencia de diabetes en estudios observacionales³³. En este último se compararon tres grupos poblacionales: sujetos con esquizofrenia no medicados, sujetos con primer episodio psicótico y pacientes con diagnóstico de esquizofrenia que no estuvieran en primer episodio. La prevalencia fue significativamente más alta en el último grupo al compararla con los dos primeros (frente a no medicados χ^2 38,3; $p < 0,000$ y frente a primer episodio χ^2 92,9; $p < 0,000$)³³. La asociación entre diabetes mellitus con el diagnóstico de esquizofrenia cuando se comparan los pacientes con la enfermedad mental y la población general fue evaluada en cuatro estudios^{23,24,26,34}. Se encontró una asociación significativa entre esquizofrenia y diabetes en el reporte de Curkendall y colaboradores³⁴. En el estudio de Crump y colaboradores²³ se encontró un mayor riesgo de tener un diagnóstico de diabetes posterior al diagnóstico de esquizofrenia tanto en hombres como en mujeres. En el estudio de Enger y colaboradores²⁴ reportaron un mayor riesgo de incidencia de diabetes que en el grupo de control.

En cuanto a la asociación del uso de AP en pacientes con esquizofrenia y desarrollo de diabetes mellitus, Lambert y colaboradores²⁸ hallaron que los pacientes que iniciaron tratamiento antipsicótico de segunda generación por primera vez y aquellos a los que se les recetó olanzapina, risperidona, quetiapina o clozapina tienen mayor riesgo de presentar diabetes en comparación con los que tomaron haloperidol. Nielsen y colaboradores²⁹ también hallaron que las variables asociadas con el aumento de la incidencia de diabetes dentro de los tres meses de su desarrollo fueron el uso de olanzapina, AP de primera generación de baja potencia o clozapina (tabla 1).

Hiperglicemia

Hiperglicemia se considera un valor superior a 100 mg/dl de glucosa en sangre en ayunas de acuerdo con los

criterios de síndrome metabólico (ver apéndice). Mitchell y colaboradores³³ estimaron la prevalencia de hiperglicemia mediante el metaanálisis de estudios observacionales en tres grupos poblacionales: sujetos con esquizofrenia no medicados, sujetos con primer episodio psicótico y pacientes con diagnóstico de esquizofrenia que no estuvieran en primer episodio. La prevalencia fue significativamente más alta en el grupo de pacientes tratados frente a los sujetos en primer episodio (χ^2 156,2; $p < 0,0001$)³³ (tabla 2).

Síndrome metabólico

El síndrome metabólico es un concepto clínico que se desarrolló para identificar pacientes que tienen mayor riesgo de enfermedades cardiovasculares de origen aterosclerótico (el doble) y de desarrollar diabetes mellitus tipo II (hasta cinco veces más)³⁵.

Koponen y colaboradores³⁶ hicieron una evaluación de los criterios diagnósticos según la IDF y el NCEP -ATP-A III en 31 pacientes con esquizofrenia de 100 personas con el diagnóstico que eran ubicables, aceptaron participar y tomaron su muestra. Estos sujetos provienen de una cohorte del norte de Finlandia seguida desde el nacimiento, en 1966, hasta los 31 años. Los resultados sobre las características operativas indican la sensibilidad y especificidad para el diagnóstico de síndrome metabólico teniendo en cuenta el criterio de obesidad central más alguno de los otros criterios.

En el reporte de Mitchell y colaboradores³³ estimaron la prevalencia de síndrome metabólico (por cualquiera de los criterios empleados para su diagnóstico, véase apéndice) con el metaanálisis de estudios observacionales en tres grupos poblacionales –sujetos con esquizofrenia no medicados, sujetos con primer episodio psicótico y pacientes con diagnóstico de esquizofrenia que no estuvieran en primer episodio– y compararon los resultados entre ellos. La prevalencia fue significativamente más alta en el último grupo al compararla con los dos primeros (frente a no medicados χ^2 195,7; $p < 0,0001$ y frente a primer episodio χ^2 303,6; $p < 0,0001$), pero no hubo diferencias entre los sujetos con esquizofrenia no medicados y los que estaban en un primer episodio³³ (tabla 3).

Sobrepeso

Se incluyeron tres artículos que reportaron la evaluación de sobrepeso en pacientes con diagnóstico de esquizofrenia^{33,37,38}; también se consideró la evidencia presentada en el protocolo de recomendación 2^a de los resultados de las comparaciones que reportaron sobrepeso. De la evidencia incluida en el protocolo de recomendaciones para el tratamiento con AP en la fase aguda de la esquizofrenia, la obesidad fue reportada solo para la comparación entre haloperidol y olanzapina, con un mayor riesgo para la olanzapina y con un gran tamaño del efecto (RR: 0,35 IC 95% [0,21; 0,58])^{39,40}.

En el análisis retrospectivo de Wirshing y colaboradores³⁷ durante un seguimiento a seis años de individuos con

^a En el protocolo de recomendaciones número 2 se presentan en detalle la búsqueda, la evidencia incluida y su calidad, así como una síntesis de las conclusiones de los hallazgos descritos en el protocolo 2.

Tabla 1 – Resumen de la evidencia de diabetes mellitus en pacientes con esquizofrenia

Referencia	Población/diseño/lugar/seguimiento	Desenlace: diabetes mellitus	Resultado (IC 95%)
Breese 2010 ²⁶	n: 28.755 sujetos con diagnóstico de esquizofrenia; n: 2.281.636 controles de la población general. Estudio transversal de una cohorte retrospectiva. Canadá. Recolección de datos por once años	Hombres de 20-29 años ^a	OR: 1,18 (0,79; 1,76)
		Hombres de 30-39 años ^a	OR: 1,57 (1,30; 1,91)
		Hombres de 40-49 años ^a	OR: 1,19 (1,05; 1,36)
		Hombres de 50-59 años ^a	OR: 1,03 (0,91; 1,16)
		Hombres de 60-69 años ^a	OR: 1,08 (0,93; 1,25)
		Hombres de 70 y más ^a	OR: 1,06 (0,92; 1,21)
		Mujeres de 20-29 años ^a	OR: 2,49 (1,78; 3,49)
		Mujeres de 30-39 años ^a	OR: 1,72 (1,44; 2,04)
		Mujeres de 40-49 años ^a	OR: 1,58 (1,40; 1,78)
		Mujeres de 50-59 años ^a	OR: 1,34 (1,20; 1,50)
Crump 2013 ²³	n: 8.277 con esquizofrenia; n: 6.097.834 controles de la población general. Mayores de 25 años. Cohorte sueca. Seguimiento a siete años	Mujeres de 60-69 años ^a	OR: 1,21 (1,06; 1,38)
		Mujeres de 70 y más ^a	OR: 1,20 (1,08; 1,33)
Curkendall 2004 ³⁴	n: 3.022 con esquizofrenia; n: 12.088 controles de la población general. Cohorte retrospectiva. Canadá. Seguimiento a cinco años	Hombres ^b	HR: 2,15 (1,96; 2,36)
		Mujeres	HR: 1,68 (1,54; 1,83)
Enger 2004 ²⁴	n: 1.920 con esquizofrenia; n: 9.600 controles de la población general (cinco por cada caso, pareado por sexo, edad, fecha y tipo de plan médico). Cohorte retrospectiva. Estados Unidos. Recolección de datos por cuatro años	Diabetes ^c	OR: 2,1 (1,8; 2,4)
		Diabetes ^c	RDI: 1,75 (1,8; 2,21)
Henderson 2005 ²⁵	n: 96 sujetos con esquizofrenia o trastorno esquizoafectivo en manejo con clozapina. Edad promedio al inicio de clozapina: 36,5 años. Seguimiento por diez años. Cohorte única retrospectiva. Estados Unidos ^e	Asociada a raza: hispanoamericanos	OR: 4,3 (1,19; 15,55)
		Asociada a raza: afroamericanos	OR: 11,5 (3,59; 36,88)
Lambert 2006 ²⁸	n: 12.759 con esquizofrenia y sin tratamiento AP en las últimas doce semanas, quienes inician AP de segunda generación; n: 3.008 con esquizofrenia y sin tratamiento AP en las últimas 12 semanas, quienes inician haloperidol. Cohorte retrospectiva. Veteranos en Estados Unidos. Seguimiento a un año	Asociada a IMC ≥ 27 kg/m ²	OR: 1,11 (1,04; 1,17)
		Olanzapina frente a haloperidol ^d	HR: 1,64 (1,22; 2,19)
Kusumi 2011 ²⁷	n: 374 sujetos con esquizofrenia recibiendo risperidona, olanzapina, quetiapina, aripiprazol, clozapina u otros (algunos con terapia combinada). Cohorte prospectiva. Japón. Seguimiento a un año. (Factores asociados a la progresión a diabetes)	Risperidona frente a haloperidol ^d	HR: 1,60 (1,19; 2,14)
		Quetiapina frente a haloperidol ^d	HR: 1,67 (1,01; 2,76)
		Ser mujer	OR: 1,44 (0,83; 2,49)
Lambert 2006 ²⁸	n: 42.020 con esquizofrenia y con tratamiento AP de segunda generación en las últimas 12 semanas o se les inició AP; n: 13.518 con esquizofrenia y con tratamiento con haloperidol en las últimas 12 semanas o inician el medicamento. Cohorte retrospectiva. Veteranos en Estados Unidos. Seguimiento a un año	Antecedente familiar de diabetes	OR: 2,43 (1,16; 5,10)
		IMC ≥ 25 kg/m ²	OR: 1,35 (0,78; 2,34)
		Colesterol total ≥ 220 mg/dl	OR: 2,12 (1,14; 3,94)
		Colesterol HDL < 40 mg/dl	OR: 0,53 (0,2; 1,4)
		Triglicéridos ≥ 150 mg/dl	OR: 1,48 (1,26; 4,17)
		Olanzapina frente a haloperidol ^e	HR: 1,39 (1,26; 1,54)
		Risperidona frente a haloperidol ^e	HR: 1,26 (1,14; 1,40)
		Quetiapina frente a haloperidol ^e	HR: 1,19 (0,89; 1,59)
		Clozapina frente a haloperidol ^e	HR: 2,15 (1,74; 2,66)

Tabla 1 (Continuación)

Referencia	Población/diseño/lugar/seguimiento	Desenlace: diabetes mellitus	Resultado (IC 95%)
Mitchell 2013 ³³	n: 7.618, de cuatro estudios de pacientes con esquizofrenia no medicados.	Prevalencia de diabetes	2,1% (0,05%; 4,8%)
	n: 8.075, de nueve estudios de pacientes con primer episodio psicótico.	Prevalencia de diabetes	1,3% (0,4%; 2,4%)
	n: 2.098, de 12 estudios de pacientes con esquizofrenia medicados excluyendo el primer episodio.	Prevalencia de diabetes	12,8% (8,44%; 17,9%)
Nielsen 2010 ²⁹	n: 7.139 pacientes con esquizofrenia. Edad promedio de la primera prescripción: 29,7 años, 60% hombres, todos los sujetos sin diabetes al inicio. Cohorte retrospectiva. Dinamarca. Seguimiento entre cuatro y diez años (promedio: 6,6 años)	Tratamiento inicial con olanzapina en el tiempo al inicio de la diabetes ^f	HR: 1,41 (1,09; 1,83)
		Edad de la primera prescripción del AP ^f	HR: 1,02 (1,02; 1,03) ^g
		AP de primera generación de mediana potencia ^f	HR: 1,60 (1,07; 2,39)
		Uso de olanzapina tres meses antes del diagnóstico de diabetes ^f	OR: 1,5 (1,17; 2,11)
		Uso de AP de primera generación de baja potencia tres meses antes del diagnóstico de diabetes ^f	OR: 1,45 (1,08; 1,96)
		Uso de clozapina tres meses antes del diagnóstico de diabetes ^f	OR: 2,31 (1,55; 3,44)
		No recibir AP tres meses antes del diagnóstico de diabetes ^f	OR: 0,60 (0,43; 0,84)
		Uso de Aripiprazol tres meses antes del diagnóstico de diabetes ^f	OR: 0,53 (0,34; 0,82)
		Olanzapina ^h	HR: 20,35 (6,86; 60,33)
Sacchetti 2005 ³⁰	n: 3.013 expuestos a AP y no diabéticos; n: 6.026 controles no expuestos a AP y no diabéticos de población general que consulta a MD generales. Cohorte retrospectiva. Italia. Seguimiento a seis años	Risperidona ^h	HR: 18,7 (18,18; 42,81)
		Quetiapina ^h	HR: 33,68 (9,18; 123,5)
		Haloperidol ^h	HR: 12,40 (6,27; 24,52)

Abreviaturas: IC: intervalo de confianza, HR: Hazard Ratio, OR: Odds ratio (razón de suertes).

^a Ajustado por estatus socioeconómico y visitas al MD general e interacciones de las variables (no presentadas en la publicación).

^b Ajustado por edad, variables sociodemográficas y abuso de sustancias.

^c Ajustado por edad, sexo y comorbilidades.

^d Ajustado por sexo, edad, uso medicación antipsicótica, para diabetes, antihipertensivos, año y porcentaje de medicación antipsicótica reclamada.

^e Ajustado por: sexo, edad, raza, estado civil y toma de medicamentos potencialmente inductores de diabetes.

^f Ajustado por edad, sexo, prescripción de hipolipemiantes o antihipertensivos, porcentaje del tiempo que estuvo hospitalizado y promedio de dosis diaria definida de antipsicótico recibida durante el seguimiento.

^g A mayor edad, mayor riesgo - variable continua.

^h Ajustado por edad y sexo.

Tabla 2 – Resumen de la evidencia de prevalencia de hiperglicemia en pacientes con esquizofrenia

Referencia	Población/diseño/lugar/seguimiento	Resultado (IC 95%)
Mitchell 2013 ³³	n: 390, de tres estudios de pacientes con esquizofrenia no medicados	6,4% (2,2%; 12,7%)
	n: 788, de siete estudios de pacientes con primer episodio psicótico	8,7% (5,2%; 12,9%)
	n: 6.798, de 26 estudios de pacientes con esquizofrenia medicados excluyendo el primer episodio	27,8% (23,0%; 32,9%)

Abreviaturas: IC: intervalo de confianza.

Tabla 3 – Resumen de la evidencia sobre prevalencia de síndrome metabólico en pacientes con esquizofrenia

Referencia	Población/diseño/lugar/seguimiento	Resultado (IC 95%)
Koponen 2010 ³⁶	n: 31 sujetos con esquizofrenia. Cohorte, Finlandia. Seguidos hasta los 31 años	29% (IDF) 29% (ATP-A-III)
Mitchell 2013 ³³	n: 702, de once estudios de pacientes con esquizofrenia no medicados	9,8% (5,3%; 15,6%)
	n: 1.106, de catorce estudios de pacientes con primer episodio psicótico	9,9% (6,1%; 14,5%)
	n: 24.892, de 78 estudios de pacientes con esquizofrenia medicados excluyendo el primer episodio	35,3% (32,8%; 37,8%)

Abreviaturas: IC: intervalo de confianza.

Tabla 4 – Resumen de la evidencia de sobrepeso en pacientes con esquizofrenia

Referencia	Población/diseño/lugar/seguimiento	Desenlace	Resultado
Wirshing 1999 ³⁷ Análisis retrospectivo Estados Unidos	n: 92 hombres con diagnóstico de esquizofrenia que recibieron cinco AP diferentes: clozapina, olanzapina, haloperidol, risperidona y sertindol. Seguimiento durante seis años para el manejo de control de peso.	Tiempo a la máxima ganancia de peso con Clozapina (promedio ± ES) ^a	24,9 ± 3,1 semanas
		Tiempo a la máxima ganancia de peso con Olanzapina (promedio ± ES) ^a	21,2 ± 4,1 semanas
		Tiempo a la máxima ganancia de peso con Risperidona (promedio ± ES) ^a	15,0 ± 2,3 semanas
		Tiempo ajustado a la máxima ganancia de peso con Haloperidol (promedio ± ES) ^a	18,5 ± 2,1 semanas
		Máximo porcentaje en ganancia de peso con Clozapina (promedio ± ES) ^a	8,8 ± 1,1
		Máximo porcentaje en ganancia de peso con Olanzapina (promedio ± ES) ^a	8,8 ± 1,3
		Máximo porcentaje en ganancia de peso con Risperidona (promedio ± ES) ^a	6,4 ± 0,8
		Máximo porcentaje en ganancia de peso con Haloperidol (promedio ± ES) ^a	4,4 ± 0,8
Mitchell 2013 ³³	n: 837, de 10 estudios de pacientes con esquizofrenia no medicados n: 2.127, de 17 estudios de pacientes con primer episodio psicótico n: 17.474, de 58 estudios de pacientes con esquizofrenia medicados excluyendo el primer episodio	Prevalencia de obesidad (IC 95%)	26,6% (15,9%; 38,9%)
		Prevalencia de obesidad (IC 95%)	22,0% (15,6%; 29,1%)
		Prevalencia de obesidad (IC 95%)	52,7% (48,9%; 56,5%)

Abreviaturas: IC: intervalo de confianza.
^a ajustado por edad, duración del tratamiento y peso inicial.

esquizofrenia, la máxima ganancia de peso ajustada se dio entre la semana quince (para risperidona) y 24 (para clozapina) del tratamiento con AP. Los máximos porcentajes de ganancia de peso ajustados los obtuvieron la olanzapina y la clozapina. Mitchell y colaboradores³³ estimaron la prevalencia de obesidad^b mediante el metaanálisis de estudios observacionales en tres grupos poblacionales: sujetos con esquizofrenia no medicados, sujetos con primer episodio psicótico y pacientes con diagnóstico de esquizofrenia que no estuvieran en primer episodio. La prevalencia fue significativamente más alta en el último grupo al compararla con los dos primeros (frente a no medicados χ^2 217,1; $p < 0,0001$ y frente a primer episodio χ^2 714,9; $p < 0,0001$). También encontraron un diferencia

significativa entre los pacientes de primer episodio y los no medicados (χ^2 7,2; $p = 0,0072$)³³ (tabla 4).

Dislipidemia

Se incluyeron tres artículos sobre la evaluación de dislipidemia en pacientes con diagnóstico de esquizofrenia^{23,26,33}. Bresee y colaboradores²⁶ encontraron una asociación débil de la dislipidemia con la esquizofrenia. Mitchell y colaboradores³³ estimaron la prevalencia de HDL bajo e hipertrigliceridemia (≥ 150 mg/dl) mediante el metaanálisis de estudios observacionales en tres grupos poblacionales: sujetos con esquizofrenia no medicados, sujetos con primer episodio psicótico y pacientes con diagnóstico de esquizofrenia que no estuvieran en su primer episodio. La prevalencia de ambos desenlaces fue significativamente más alta en el grupo de pacientes que no estaban en primer episodio y recibían mediación al compararlos con los pacientes no medicados (HDL bajo χ^2 168,4; $p < 0,0001$ e hipertrigliceridemia χ^2 172,0; $p < 0,0001$). De igual forma, la prevalencia de las mismas variables fue

^b Obesidad fue definida como una circunferencia abdominal de más de 102 cm en hombres y de más de 88 cm en mujeres según criterios ATP.

Tabla 5 – Resumen de la evidencia de dislipidemia en pacientes con esquizofrenia

Referencia	Población/diseño/lugar/seguimiento	Desenlace	Resultado (IC 95%)
Bresee 2010 ²⁶	n: 28.755 con esquizofrenia; n: 2.281.636 controles de la población general. Estudio transversal en una cohorte retrospectiva. Canadá. Seguimiento: once años de recolección de datos	Dislipidemia (asociación no ajustada)	OR: 1,09 (1,01; 1,18)
Crump 2013 ²³	n: 8.277 con esquizofrenia; n: 6.097.834 controles de la población general. Mayores de 25 años. Cohorte. Suecia. Siete años de seguimiento	Dislipidemia en mujeres	HR ^a : 0,79 (0,62; 1,01)
Mitchell 2013 ³³	n: 730, de 9 estudios de pacientes con esquizofrenia no medicados	Dislipidemia en hombres	HR ^a : 0,79 (0,65; 0,95)
	n: 1.950, de 17 estudios de pacientes con primer episodio psicótico	Prevalencia HDL bajo	20,4% (9,8%; 33,7%)
	n: 18.837, de 68 estudios de pacientes con esquizofrenia medicados excluyendo el primer episodio	Prevalencia HDL bajo	21,9% (15,6%; 28,9%)
	n: 730, de 9 estudios de pacientes con esquizofrenia no medicados	Prevalencia HDL bajo	44,7% (41,2%; 48,2%)
	n: 1.950, de 17 estudios de pacientes con primer episodio psicótico	Prevalencia de hipertrigliceridemia	16,9% (7,6%; 29,0%)
n: 19.338, de 69 estudios de pacientes con esquizofrenia medicados, excluyendo el primer episodio	Prevalencia de hipertrigliceridemia	19,6% (13,1%; 27,0%)	
		Prevalencia de hipertrigliceridemia	41,1% (36,5%; 45,7%)

Abreviaturas: IC: intervalo de confianza, HR: Hazard Ratio, OR: Odds ratio (razón de suertes).

^a Ajustado por edad, variables sociodemográficas y abuso de sustancias.

significativamente más alta en el grupo de pacientes que no estaban en primer episodio y recibían mediación al compararlos con los pacientes en primer episodio (HDL bajo χ^2 375,8; $p < 0,0001$ e hipertrigliceridemia χ^2 344,1; $p < 0,0001$) (tabla 5).

Discusión

Con base en la evidencia encontrada sobre: mortalidad, desenlaces metabólicos y los riesgos establecidos se justificó la formulación de un plan de evaluación de variables fisiológicas tanto antes como durante el manejo con AP del adulto con diagnóstico de esquizofrenia. Se considera que la calidad general de la evidencia es baja teniendo en cuenta que la mayoría de los reportes provienen de estudios de observaciones que tienen riesgo de sesgo y algunos diseños tienen limitaciones metodológicas.

Recomendaciones

El GDG formuló las siguientes recomendaciones

Recomendación 1. Todo paciente adulto con diagnóstico de esquizofrenia requiere una evaluación clínica antes de iniciar el tratamiento farmacológico que incluya como mínimo las pruebas enumeradas en la tabla 6. ↑↑

Recomendación 2. Los pacientes adultos con diagnóstico de esquizofrenia que reciben tratamiento con antipsicóticos (AP) deben ser evaluados con los estudios enumerados en la tabla 6 y en la periodicidad establecida. ↑↑

Punto de buena práctica 1. De acuerdo con la clínica del paciente adulto con diagnóstico de esquizofrenia, el MD puede solicitar otros estudios paraclínicos. ✓

Tabla 6 – Variables fisiológicas o estudios paraclínicos que deben realizarse en el adulto con diagnóstico de esquizofrenia

Estudio	Periodicidad
Perímetro abdominal	Al inicio del tratamiento Primer año cada tres meses Del segundo en adelante dos veces al año
Glicemia en ayunas	Al inicio del tratamiento A los tres meses si hay cambio en el tratamiento Cada seis meses para pacientes jóvenes menores de 45 años Anual para mayores de 45 años
Perfil lipídico (colesterol total, LDL, HDL y triglicéridos)	Al inicio del tratamiento Cada seis meses para AP atípicos Control anual para otros AP

Conflictos de interés

La declaración de intereses y evaluación de los mismos se presenta en el anexo 3 de la guía completa que se puede consultar en la página web (gpc.minsalud.gov.co). Los autores no declararon conflictos de interés relacionados con el tópico de artículo.

Agradecimientos

Al Ministerio de Salud y Protección Social y al Departamento Administrativo de Ciencia, Tecnología e Innovación (COLCIENCIAS), por la financiación para el desarrollo de la guía mediante Contrato 467 de 2012 suscrito con la Pontificia Universidad Javeriana.

Al personal de soporte administrativo para el desarrollo de la guía.

Anexo 1. Equipo desarrollador ampliado

Dirección y coordinación

Carlos Gómez Restrepo (Líder), Adriana Patricia Bohórquez Peñaranda (Coordinadora)

Equipo Metodológico

Jenny García Valencia, Ana María De la Hoz Bradford, Álvaro Enrique Arenas Borrero

Asistentes de investigación

Mauricio José Avila Guerra, Nathalie Tamayo Martínez, María Luisa Arenas González, Carolina Vélez Fernández, Sergio Mario Castro Díaz.

Equipo Temático

Luis Eduardo Jaramillo, Gabriel Fernando Oviedo Lugo, Angela Vélez Traslaviña,

Luisa Fernanda Ahunca

Equipo de Evaluación Económica

Hoover Quitian, Jair Arciniegas, Natalia Castaño

Equipo de Implementación

Natalia Sánchez Díaz, Andrés Duarte Osorio

Expertos de la Fuerza de Tarea Ampliada

Ana Lindy Moreno López, Edwin Yair Oliveros Ariza, Maribel Pinilla Alarcón

Usuarios

Gloria Nieto de Cano, Marisol Gómez, Gloria Pinto Moreno

Equipo de soporte administrativo

Carlos Gómez Restrepo, Jenny Severiche Báez, Marisol Machetá Rico

Equipo de coordinación metodológica y editorial

Ana María De la Hoz Bradford, Carlos Gómez Restrepo

Equipo de comunicaciones

Mauricio Ocampo Flórez, Pedro Mejía Salazar, Carlos Prieto Acevedo

Marisol Machetá Rico, Jenny Severiche Báez, Paola Andrea Velasco Escobar

Equipo de coordinación general alianza CINETS

Carlos Gómez Restrepo, Rodrigo Pardo Turriago, Luz Helena Lugo Agudelo

Otros Colaboradores

Dr. Carlos Alberto Palacio Acosta, Dr. Alexander Pinzón, Dr. Omar Felipe Umaña

REFERENCIAS

- Lieberman JA, Stroup TS, Perkins DO. *The American Psychiatric Publishing Textbook of Schizophrenia*. American Psychiatric Pub. 2007:472.
- Sáiz Ruiz J, Bobes García J, Vallejo Ruiloba J, Giner Ubago J, García-Portilla González MP. Consenso sobre la salud física del paciente con esquizofrenia de las Sociedades Españolas de Psiquiatría y de Psiquiatría Biológica. *Actas Esp Psiquiatr*. 2008;36(5):251-64.
- Alvir JM, Lieberman JA, Safferman AZ, Schwimmer JL, Schaff JA. Clozapine-induced agranulocytosis. Incidence and risk factors in the United States. *N Engl J Med*. 1993;329(3):162-7.
- Becker M, Axelrod DJ, Oyesanmi O, Markov DD, Kunkel EJS. Hematologic problems in psychosomatic medicine. *Psychiatr Clin North Am*. 2007;30(4):739-59.
- Oyesanmi O, Kunkel EJ, Monti DA, Field HL. Hematologic side effects of psychotropics. *Psychosomatics*. 1999;40(5):414-21.
- Nielsen J, Correll CU, Manu P, Kane JM. Termination of clozapine treatment due to medical reasons: when is it warranted and how can it be avoided? *J Clin Psychiatry*. 2013;74(6):603-13, quiz 613.
- Bartoli F, Carrà G, Crocarno C, Carretta D, Clerici M. Bipolar disorder, schizophrenia, and metabolic syndrome. *Am J Psychiatry*. 2013;170(8):927-8.
- Mendelson SD. *Metabolic Syndrome and Psychiatric Illness: Interactions, Pathophysiology, Assessment and Treatment*. Academic Press; 2008. p. 221.
- Beach SR, Celano CM, Noseworthy PA, Januzzi JL, Huffman JC. QTc prolongation, torsades de pointes, and psychotropic medications. *Psychosomatics*. 2013;54(1):1-13.
- Meyer-Massetti C, Cheng CM, Sharpe BA, Meier CR, Guglielmo BJ, The FDA. extended warning for intravenous haloperidol and torsades de pointes: how should institutions respond? *J Hosp Med Off Publ Soc Hosp Med*. 2010;5(4):E8-16.
- Barnett AH, Mackin P, Chaudhry I, Farooqi A, Gadsby R, Heald A, et al. Minimising metabolic and cardiovascular risk in schizophrenia: diabetes, obesity and dyslipidaemia. *J Psychopharmacol Oxf Engl*. 2007;21(4):357-73.
- De Hert M, Dekker JM, Wood D, Kahl KG, Holt RIG, Möller H-J. Cardiovascular disease and diabetes in people with severe mental illness position statement from the European Psychiatric Association (EPA), supported by the European Association for the Study of Diabetes (EASD) and the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Psychiatry J Assoc Eur Psychiatr*. 2009;24(6):412-24.
- De Hert M, Vancampfort D, Correll CU, Mercken V, Peuskens J, Sweers K, et al. Guidelines for screening and monitoring of cardiometabolic risk in schizophrenia: systematic evaluation. *Br J Psychiatry J Ment Sci*. 2011;199(2):99-105.
- Bobes-García J, Saiz-Ruiz J, Bernardo-Arroyo M, Caballero-Martínez F, Gilaberte-Asín I, Ciudad-Herrera A. Delphi consensus on the physical health of patients with schizophrenia: evaluation of the recommendations of the Spanish Societies of Psychiatry and Biological Psychiatry by a panel of experts. *Actas Esp Psiquiatr*. 2012;40(3):114-28.
- Gothefors D, Adolfsson R, Atvall S, Erlinge D, Jarbin H, Lindström K, et al. Swedish clinical guidelines—prevention and management of metabolic risk in patients with severe psychiatric disorders. *Nord J Psychiatry* octubre de. 2010;64(5):294-302.
- Ministry of Health, Malaysia. *Management of Schizophrenia in, adults*. 2009.
- Metabolic and lifestyle issues and severe mental illness - new connections to well-being? *J, Psychopharmacol, (Oxf)*. 2005;19 6 suppl:118-22.
- Scottish Intercollegiate Guidelines Network. SIGN 50, A guideline developer's handbook. Edinburgh, 2011 [Internet]. 2011. Recuperado a partir de: <http://www.sign.ac.uk/pdf/sign50.pdf>
- Guyatt G, Oxman AD, Akl EA, Kunz R, Vist G, Brozek J, et al. GRADE guidelines: 1 Introduction—GRADE evidence profiles and summary of findings tables. *J Clin Epidemiol*. 2011;64(4):383-94.
- Ministerio de la Protección Social - COLCIENCIAS. *Guía Metodológica para la elaboración de Guías Atención Integral en el Sistema General de Seguridad Social en Salud Colombiano* [Internet]. Bogotá, Colombia; 2010. Recuperado a partir de: <http://www.minsalud.gov.co/salud/Documents/Gu%C3%ADa%20Metodol%C3%B3gica%20para%20la%20elaboraci%C3%B3n%20de%20gu%C3%ADas.pdf>

21. National Collaborating Centre for Mental Health, commissioned by the National Institute for Health & Clinical Excellence. Schizophrenia. Core Interventions in the Treatment and Management of Schizophrenia in Adults in Primary and Secondary Care (updated edition). National Clinical Guideline Number 82 [Internet]. Printed in Great Britain. Stanley Hunt.; 2010. Recuperado a partir de: <http://www.nice.org.uk/>
22. Ministerio de Salud y Protección Social - Colciencias - IETS. Guía de práctica clínica para el diagnóstico, tratamiento e inicio de la rehabilitación psicosocial de los adultos con esquizofrenia [Internet]. 2014. Recuperado a partir de: <http://gpc.minsalud.gov.co>
23. Crump C, Winkleby MA, Sundquist K, Sundquist J. Comorbidities and mortality in persons with schizophrenia: a Swedish national cohort study. *Am J Psychiatry*. 2013;170(3):324-33.
24. Enger C, Weatherby L, Reynolds RF, Glasser DB, Walker AM. Serious cardiovascular events and mortality among patients with schizophrenia. *J Nerv Ment Dis*. 2004;192(1):19-27.
25. Henderson DC, Nguyen DD, Copeland PM, Hayden DL, Borba CP, Louie PM, et al. Clozapine, diabetes mellitus, hyperlipidemia, and cardiovascular risks and mortality: results of a 10-year naturalistic study. *J Clin Psychiatry*. 2005;66(9):1116-21.
26. Bresee LC, Majumdar SR, Patten SB, Johnson JA. Prevalence of cardiovascular risk factors and disease in people with schizophrenia: a population-based study. *Schizophr Res*. 2010;117(1):75-82.
27. Kusumi I, Ito K, Uemura K, Honda M, Hayashishita T, Miyamoto K, et al. Screening for diabetes using monitoring guidance in schizophrenia patients treated with second-generation antipsychotics: a 1-year follow-up study. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2011;35(8):1922-6.
28. Lambert BL, Cunningham FE, Miller DR, Dalack GW, Hur K. Diabetes risk associated with use of olanzapine, quetiapine, and risperidone in veterans health administration patients with schizophrenia. *Am J Epidemiol*. 2006;164(7):672-81.
29. Nielsen J, Skadhede S, Correll CU. Antipsychotics associated with the development of type 2 diabetes in antipsychotic-naïve schizophrenia patients. *Neuropsychopharmacol Off Publ Am Coll Neuropsychopharmacol*. 2010;35(9):1997-2004.
30. Sacchetti E, Turrina C, Parrinello G, Brignoli O, Stefanini G, Mazzaglia G. Incidence of diabetes in a general practice population: a database cohort study on the relationship with haloperidol, olanzapine, risperidone or quetiapine exposure. *Int Clin Psychopharmacol*. 2005;20(1):33-7.
31. Saddichha S, Manjunatha N, Ameen S, Akhtar S. Diabetes and schizophrenia - effect of disease or drug? Results from a randomized, double-blind, controlled prospective study in first-episode schizophrenia. *Acta Psychiatr Scand*. 2008;117(5):342-7.
32. Carlson C, Hornbuckle K, DeLisle F, Kryzhanovskaya L, Breier A, Cavazzoni P. Diabetes mellitus and antipsychotic treatment in the United Kingdom. *Eur Neuropsychopharmacol J Eur Coll Neuropsychopharmacol*. 2006;16(5):366-75.
33. Mitchell AJ, Vancampfort D, De Herdt A, Yu W, De Hert M. Is the prevalence of metabolic syndrome and metabolic abnormalities increased in early schizophrenia? A comparative meta-analysis of first episode, untreated and treated patients. *Schizophr Bull*. 2013;39(2):295-305.
34. Curkendall SM, Mo J, Glasser DB, Rose Stang M, Jones JK. Cardiovascular disease in patients with schizophrenia in Saskatchewan. *Canada J Clin Psychiatry*. 2004;65(5):715-20.
35. 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. *Circulation*. 2005;112(17):2735-52.
36. Koponen HJ, Hakko HH, Saari KM, Lindeman SM, Karvonen KM, Isohanni MK, et al. The prevalence and predictive value of individual criteria for metabolic syndrome in schizophrenia: a Northern Finland 1966 Birth Cohort Study. *World J Biol Psychiatry Off J World Fed Soc Biol Psychiatry*. 2010;11 2 Pt 2:262-7.
37. Wirshing DA, Wirshing WC, Kysar L, Berisford MA, Goldstein D, Pashdag J, et al. Novel antipsychotics: comparison of weight gain liabilities. *J Clin Psychiatry*. 1999;60(6):358-63.
38. Chiu C-C, Chen C-H, Chen B-Y, Yu S-H, Lu M-L. The time-dependent change of insulin secretion in schizophrenic patients treated with olanzapine. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2010;34(6):866-70.
39. Abou-Setta AM, Mousavi SS, Spooner C, Schouten JR, Pasichnyk D, Armijo-Olivo S, et al. First-Generation Versus Second-Generation Antipsychotics in Adults: Comparative Effectiveness [Internet]. Rockville (MD): Agency for Healthcare Research and Quality (US); 2012 [citado 4 de julio de 2013]. Recuperado a partir de: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK107254/>
40. Hartling L, Abou-Setta AM, Dursun S, Mousavi SS, Pasichnyk D, Newton AS. Antipsychotics in adults with schizophrenia: Comparative effectiveness of first-generation versus second-generation medications: A systematic review and meta-analysis. *Ann Intern Med*. 2012;157(7):498-511.