

UNIVERSIDAD MIGUEL HERNÁNDEZ DE ELCHE

Programa de Doctorado en Salud Pública, Ciencias Médicas y
Quirúrgicas



ASOCIACIÓN DEL POLIMORFISMO RS1414334 C/G DEL GEN HTR2C CON EL RIESGO CARDIOVASCULAR EN PACIENTES EN TRATAMIENTO CON ANTIPSICÓTICOS ATÍPICOS

TESIS DOCTORAL REALIZADA POR:

D. José María Rico Gomis

DIRIGIDA POR LOS PROFESORES DOCTORES:

D. Vicente Francisco Gil Guillén (Director)

D. Antonio Palazón Bru (Codirector)

San Juan de Alicante, 2018

Esta tesis doctoral tiene como indicadores de calidad las siguientes publicaciones:

Rico-Gomis JM, Palazón-Bru A, Triano-García I, Mahecha-García LF, García-Monsalve A, Navarro-Ruiz A, Villagordo-Peñalver B, Jiménez-Abril J, Martínez-Hortelano A, Gil-Guillén VF. Association between the HTR2C rs1414334 C/G gene polymorphism and the development of the metabolic syndrome in patients treated with atypical antipsychotics. *PeerJ*. 2016; **4**: e2163. doi: 10.7717/peerj.2163.

Rico-Gomis JM, Palazón-Bru A, Triano-García I, Mahecha-García LF, García-Monsalve A, Navarro-Ruiz A, Villagordo-Peñalver B, Martínez-Hortelano A, Gil-Guillén VF. Relationship between the rs1414334 C/G polymorphism in the HTR2C gene and smoking in patients treated with atypical antipsychotics. *Adicciones*. 2018; 30: 123-129. doi: 10.20882/adicciones.876.



Los Profesores Doctores D. Vicente Francisco Gil Guillén y D. Antonio Palazón Bru, como Director y Codirector de Tesis Doctoral, respectivamente

CERTIFICAN:

Que el trabajo “ASOCIACIÓN DEL POLIMORFISMO RS1414334 C/G DEL GEN HTR2C CON EL RIESGO CARDIOVASCULAR EN PACIENTES EN TRATAMIENTO CON ANTIPSICÓTICOS ATÍPICOS “, realizado por D. José María Rico Gomis ha sido llevado a cabo bajo nuestra dirección/codirección y se encuentra en condiciones de ser leído y defendido como Tesis Doctoral.

Lo que firmamos para los oportunos efectos en Sant Joan d' Alacant a Uno de Julio de Dos Mil Dieciocho.

Prof. Dr. D. Vicente
Francisco Gil Guillén
Director

Prof. Dr. D. Antonio
Palazón Bru
Codirector





La Comisión Académica del Programa de Doctorado en Salud Pública, Ciencias Médicas y Quirúrgicas de la Universidad Miguel Hernández representada por su Coordinador, el Prof. Dr. D. Félix Gutiérrez Rodero,

AUTORIZA:

La presentación y defensa como Tesis Doctoral del trabajo “ASOCIACIÓN DEL POLIMORFISMO RS1414334 C/G DEL GEN HTR2C CON EL RIESGO CARDIOVASCULAR EN PACIENTES EN TRATAMIENTO CON ANTIPSICÓTICOS ATÍPICOS” realizado por D. José María Rico Gomis bajo la dirección/codirección de los Profesores Doctores D. Vicente Francisco Gil Guillén y D. Antonio Palazón Bru, respectivamente.

Lo que firmo en Sant Joan d' Alacant a Uno de Julio de Dos Mil Dieciocho.

Prof. Dr. D. Félix Gutiérrez Rodero
Coordinador del Programa de Doctorado Salud Pública, Ciencias Médicas y Quirúrgicas de la Universidad Miguel Hernández



A Berta, Chema y Alicia, el verdadero sentido de mi vida. Os quiero.

A mis padres, a mi hermano y mi cuñada, gracias por haber creído siempre en mí, sin vosotros nada de esto hubiese sido posible.

A Alicia y Alfredo, por su apoyo moral y logístico en todo momento.



A Don Antonio Palazón Bru, gracias por hacer fácil lo difícil, sin tu gran ayuda esta tesis doctoral no habría visto la luz. Ha sido un placer poder aprender tanto a tu lado.

A Don Vicente Francisco Gil Guillén, por su apoyo y colaboración en la realización de esta tesis doctoral.

A Irene Triano García, Ana García Monsalve y Andrés Navarro Ruiz, por toda su gran ayuda y apoyo en la realización de este proyecto desde el principio, muchísimas gracias.

A mis compañeros y amigos que han colaborado en este trabajo, Luis Mahecha García, Berta Villagordo Peñalver, Jessica Jiménez Abril y Alicia Martínez Hortelano, y en especial a María José Martínez Herrera.

Al resto de mis compañeros del Hospital que hacen que el trabajo del día a día sea más fácil y agradable, José Vicente Baeza Alemañ, Miguel García Escudero y Carlos Martínez Pastor. Sin olvidar al resto de compañeros de Salud Mental de Elche y del Hospital de Elche. Un fuerte abrazo.

A Maria Repice y a Ian Johnstone por su colaboración en la traducción y edición de los artículos científicos integrados en esta tesis doctoral.





“Las neuronas son células de formas delicadas y elegantes, las misteriosas mariposas del alma, cuyo batir de alas quién sabe si esclarecerá algún día el secreto de la vida mental.”

Santiago Ramón y Cajal (1852-1934)



ÍNDICE

1. RESUMEN EN INGLÉS.....	17
2. RESUMEN EN CASTELLANO.....	21
3. INTRODUCCIÓN.....	25
3.1. Trastornos psicóticos.....	27
3.1.1. Esquizofrenia.....	27
3.1.2. Trastorno esquizofreniforme.....	31
3.1.3. Trastorno esquizoafectivo.....	32
3.1.4. Trastorno delirante.....	34
3.1.5. Trastorno psicótico breve.....	35
3.1.6. Trastorno psicótico compartido.....	37
3.1.7. Trastorno psicótico debido a una enfermedad médica...	37
3.1.8. Trastorno psicótico inducido por sustancias.....	38
3.2. Mortalidad y trastornos psicóticos.....	41
3.3. Definición de síndrome metabólico.....	45
3.4. Fisiopatología del síndrome metabólico.....	47
3.5. Síndrome metabólico en esquizofrenia	49
3.6. Medición riesgo cardiovascular.....	51
3.6.1. Escala de Framingham.....	52
3.6.2. SCORE.....	55
3.7. Fármacos antipsicóticos.....	58
3.7.1. Antipsicóticos típicos.....	58

3.7.2. Antipsicóticos atípicos.....	59
3.8. Farmacogenética.....	62
3.8.1. Concepto de polimorfismo de nucleótido único.....	62
3.8.2. Farmacogenética en Psiquiatría.....	64
3.8.2.1. Gen del Receptor de Serotonina 2C.....	66
3.8.2.2. Polimorfismo rs1414334 del gen HTR2C C>G.	67
3.9. Tabaco y genética.....	68
3.10. Tabaco y esquizofrenia.....	69
3.11. Departamento de Salud 20. Elche, Hospital General.....	70
4. JUSTIFICACIÓN.....	73
5. HIPÓTESIS.....	77
6. OBJETIVOS.....	81
6.1. Objetivo principal.....	83
6.2. Objetivos secundarios.....	83
7. MATERIAL Y MÉTODOS.....	85
8. RESULTADOS.....	93
9. DISCUSIÓN.....	103
10. CONCLUSIONES.....	111
11. REFERENCIAS.....	115
12. ANEXOS.....	135

1. RESUMEN EN INGLÉS





Several studies have shown that patients with psychotic disorders have a greater cardiovascular risk than the general population. Genetic, pharmacologic and lifestyle factors such as smoking all contribute to this increased risk. Patients treated with atypical antipsychotics have a greater likelihood of developing the metabolic syndrome or metabolic alterations. Specific polymorphisms in the serotonin 2C receptor gene (HTR2C) have been associated with an increased cardiovascular risk in patients treated with atypical antipsychotics. Studies undertaken in Holland have found an association between the presence of the C allele in the rs1414334 polymorphism in the HTR2C gene and the metabolic syndrome. Accordingly, we designed a study to replicate these results in a different population with two aims. Firstly, to determine whether the presence of the C allele in the rs1414334 polymorphism in the HTR2C gene is associated with a greater prevalence of the metabolic syndrome in our study population treated with atypical antipsychotics; and secondly, bearing in mind that smoking is a key factor in quantifying the cardiovascular risk, that smoking is not included as a factor in the definition of the metabolic syndrome, and that its association with the C allele of this polymorphism has not been assessed (though animal models suggest the involvement of HTR2C in nicotine dependence), we analysed whether there was an association between this allele and smoking in our population.

We designed a cross-sectional observational study undertaken at the specialised psychiatry care offices of Health Department 20 in the Valencian Community. The selected patients fulfilled the following inclusion criteria: older than 18 years of age, with a diagnosis of schizophrenia, schizophreniform disorder, schizoaffective disorder or other psychotic disorders, or bipolar disorder, and on continuous treatment with antipsychotic medication using atypical antipsychotic drugs for at least 12 weeks. Demographic, anthropometric, laboratory and clinical variables were recorded, as well as data on the pharmacological treatment and lifestyle. The presence of the metabolic syndrome was determined according to the definition of the National Cholesterol Education Program's Adult Treatment Panel III (NCEP ATP IIIa). The risk of cardiovascular death and the 10-year risk of coronary heart disease

were determined according to the SCORE and Framingham equations, respectively. Polymorphism in the HTR2C gene was determined from a blood sample. Associated factors were determined by estimating the odds ratios adjusted with multivariate binary logistic regression models.

Data were gathered for 166 patients, of whom 68 had the metabolic syndrome (41.0%). The prevalence of the metabolic syndrome among those who had the C allele of the rs1414334 polymorphism was 30.3%, and among those who had the G allele it was 43.6%. The overall prevalence of the C allele in this polymorphism was 19.9%.

The mean cigarette consumption was 11.6 pack-years, and the prevalence of smokers was almost 50%. The criteria for the metabolic syndrome were very prevalent (abdominal obesity, 66.3%; hypertriglyceridemia, 38.6%; hypertension, 34.9%; abnormal HDL cholesterol concentration, 33.1%; insulin resistance, 18.7%). The polymorphism was not a factor significantly associated with the metabolic syndrome ($p=0.062$); indeed the association was in the opposite direction. Greater cigarette consumption (in pack-years), however, was significantly associated with the C allele of the polymorphism ($p=0.003$).

As conclusions, we can say, first, that this study found no statistically significant association between the presence of the C allele of the rs1414334 polymorphism in the HTR2C gene and the metabolic syndrome. In fact, the association found was inverse; i.e., fewer patients with the C allele of this polymorphism had the metabolic syndrome. Second, cigarette consumption (measured in pack-years) was directly associated with the presence of the C allele of the rs1414334 polymorphism in the HTR2C gene; i.e., the more the patient smoked the greater the likelihood of having the C allele.

2. RESUMEN EN CASTELLANO





Diversos estudios demuestran que los pacientes diagnosticados de trastornos psicóticos presentan un mayor riesgo cardiovascular que la población general. A este incremento contribuyen factores genéticos, farmacológicos y de estilo de vida (como es el caso de un mayor consumo tabáquico). En aquéllos que reciben tratamiento con antipsicóticos atípicos existe mayor probabilidad de desarrollar síndrome metabólico y/o alteraciones metabólicas. Ciertos polimorfismos genéticos del gen del receptor de serotonina 2C (HTR2C) se han relacionado con el incremento de riesgo cardiovascular en pacientes en tratamiento con antipsicóticos atípicos. Varios estudios realizados en Holanda, han encontrado una asociación entre la presencia del alelo C del polimorfismo rs1414334 del gen HTR2C y el síndrome metabólico. Por estos motivos nos planteamos un estudio con el fin de replicar estos resultados en una población diferente, con los objetivos, por un lado, de analizar si la presencia del alelo C en el polimorfismo rs1414334 del gen HTR2C se asocia con una mayor prevalencia de síndrome metabólico en nuestra población de pacientes tratados con antipsicóticos atípicos. Por otro lado, teniendo en cuenta que en la cuantificación del riesgo cardiovascular el tabaco es un factor clave, éste no forma parte de la definición del síndrome metabólico y que no ha sido estudiada su asociación con el alelo C de este polimorfismo (aunque existen evidencias en modelos animales de la implicación del receptor HTR2C en la dependencia a la nicotina), analizamos si éste se asociaba a mayor consumo de tabaco en nuestra población.

Se diseñó un estudio observacional transversal desarrollado en las consultas de Atención Especializada de Psiquiatría del Departamento de Salud 20 de la Comunidad Valenciana. Los pacientes seleccionados cumplían los siguientes criterios de inclusión: mayores de 18 años, diagnosticados de esquizofrenia, trastorno esquizofreniforme, trastorno esquizoafectivo u otros trastornos psicóticos, así como trastorno bipolar, que en su tratamiento llevaran de forma continua medicación antipsicótica, iniciada al menos 12 semanas antes, con fármacos antipsicóticos atípicos. Se recogieron variables demográficas, antropométricas, analíticas, clínicas, relacionadas con el tratamiento farmacológico y estilos de vida. Para la determinación de la presencia de Síndrome Metabólico se utilizó la definición de la NCEP ATP IIIa (National

Cholesterol Education Program's Adult Treatment panel III). También se determinó el riesgo de mortalidad cardiovascular y el riesgo de enfermedad coronaria a 10 años mediante las funciones SCORE y Framingham, respectivamente. Por último se determinó el polimorfismo del gen HTR2C a partir de una muestra de sangre. Para determinar factores asociados se estimaron odds ratio ajustadas mediante modelos multivariantes de regresión logística binaria.

Se recogieron datos de 166 pacientes, de los cuales 68 presentaban síndrome metabólico (41.0%). Entre los que presentaban el alelo C del polimorfismo rs1414334 la prevalencia de síndrome metabólico fue del 30.3%. Entre los que presentaban el alelo G, el síndrome metabólico estaba presente en el 43.6%. La prevalencia del alelo C del polimorfismo fue del 19.9%.

Por otro lado, el consumo de tabaco se situó en 11.6 paquetes-año de media, con una prevalencia de fumadores cercana al 50%. En lo referente a los criterios de síndrome metabólico, éstos fueron muy prevalentes (obesidad abdominal, 66.3%; hipertrigliceridemia, 38.6%; hipertensión, 34.9%; HDL-c anormal, 33.1%; insulinoresistencia, 18.7%). Cuando analizamos los factores asociados con el síndrome metabólico, el polimorfismo no fue estadísticamente significativo ($p=0.062$) y la asociación presentó dirección contraria a lo previsto. Por otro lado, cuando valoramos el consumo tabáquico (en paquetes-año) asociado al alelo C del polimorfismo, observamos una asociación estadísticamente significativa ($p=0.003$) del alelo C con un mayor consumo.

Como conclusiones podemos decir que este estudio encontró que no existió asociación estadísticamente significativa entre la presencia del alelo C del polimorfismo rs1414334 del gen HTR2C y el síndrome metabólico. Además, la asociación encontrada fue inversa, es decir, los pacientes con el alelo C del polimorfismo tenían menor proporción de síndrome metabólico. Respecto a la asociación entre el consumo tabáquico medido en paquetes-año y la presencia del alelo C del polimorfismo rs1414334 del gen HTR2C se encontró que dicha asociación fue directa, es decir, a mayor consumo de tabaco por parte del paciente, mayor probabilidad de presentar este alelo.

3.INTRODUCCIÓN.





3.1. Trastornos psicóticos.

Los trastornos psicóticos son un grupo de enfermedades mentales que se caracterizan por presentar ideas delirantes y alucinaciones. Dentro de los trastornos psicóticos, la esquizofrenia es la principal enfermedad. Para su diagnóstico se utilizan actualmente los criterios de la Clasificación Internacional de Enfermedades, en su décima versión (CIE-10)¹, desarrollada por la Organización Mundial de la Salud, y los criterios de la clasificación de la Asociación Americana de Psiquiatría (APA) en su quinta versión (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders-5, DSM-5)², publicada en el año 2015. Las clasificaciones diagnósticas han ido evolucionando a lo largo de los años. Además de la esquizofrenia, se incluyen en esta categoría, el trastorno esquizofreniforme, el trastorno esquizoafectivo, el trastorno delirante, el trastorno psicótico breve, el trastorno psicótico compartido, el trastorno psicótico debido a una enfermedad médica, el trastorno psicótico inducido por sustancias y el trastorno psicótico no especificado. Los síntomas psicóticos pueden estar presentes en otras patologías, aunque no sean el síntoma nuclear, como ocurre en cuadros depresivos graves o en el trastorno bipolar.

En la realización del presente trabajo se ha utilizado como criterios diagnósticos y como criterio de inclusión la versión DSM-IV, ya que la recogida de datos de nuestra muestra se realizó entre los años 2012 y 2013, y la versión DSM-V se publicó en 2015.

A continuación se enumerarán los diferentes trastornos psicóticos y sus criterios diagnósticos de acuerdo a la clasificación DSM-IV⁸

3.1.1. Esquizofrenia.

La esquizofrenia es el trastorno psicótico más frecuente, presenta una prevalencia a nivel mundial aproximadamente del 1%³, sin que existan grandes diferencias entre países. La incidencia anual se sitúa entre 0.11-0.7 casos por cada 1,000 habitantes-año³. En la Tabla 1 se puede observar como la

prevalencia, así como la incidencia de la esquizofrenia se mantiene estable a lo largo del tiempo y entre diferentes regiones a nivel mundial, con prevalencias según los estudios cercanas al 1%.

Tabla 1. Prevalencia e incidencia de esquizofrenia por cada 1,000 habitantes.

Área	Fecha	Autor	Edad	Tipo estudio	Prevalencia	Incidencia
Dinamarca	1977	Nielsen	>15	Longitudinal	2.7	0.12
	1972	Munk-Jorgensen	Todas	Anual		
Baltimore, Maryland, EEUU	1963	Wing	Todas	Un año	7	0.7
	1963	Warthen	Todas	Anual		
Camberwell, Inglaterra	1963	Wing	>15	Un año	4.4	0.11
	1971	Hailey	Todas	Anual		
Irlanda	1973	Walsh	>15	Transversal	8.3	0.22
	1986	WHO	15-54	Anual		
Portogruaro, Italia	1982-89	De Salvia		Anual	2.7	0.19
	1989	De Salvia				
Hampstead, Inglaterra	1991-95	Jeffreys		Anual	5.1	0.21
	1991-95	McNaught				

Adaptado de Erick Messias et al.³

En su etiología se han implicado tanto factores genéticos como ambientales, como por ejemplo las complicaciones obstétricas⁴, complicaciones perinatales⁵, infecciones⁶ o el consumo de algunos tóxicos como el cannabis⁷.

En cuanto al diagnóstico, cuando comparamos la clasificación anterior, DSM-IV⁸, con el DSM-5 actual, en el DSM-IV hay que destacar que en la esquizofrenia se hace diferenciación entre varios subtipos (paranoide, desorganizado, catatónico, indiferenciado y residual) que se han suprimido en la última versión debido a que no aportaban mayor especificidad. A continuación se enumeran los criterios diagnósticos del DSM-IV⁸.

Criterios para el diagnóstico de Esquizofrenia (DSM-IV)⁸.

A. Síntomas característicos: dos (o más) de los siguientes, cada uno de ellos presente durante una parte significativa de un período de 1 mes (o menos si ha sido tratado con éxito):

1. Ideas delirantes
2. Alucinaciones
3. Lenguaje desorganizado (p. ej., descarrilamiento frecuente o incoherencia)
4. Comportamiento catatónico o gravemente desorganizado
5. Síntomas negativos, por ejemplo, aplanamiento afectivo, alogia o abulia

Nota: sólo se requiere un síntoma del Criterio A si las ideas delirantes son extrañas, o si las ideas delirantes consisten en una voz que comenta continuamente los pensamientos o el comportamiento del sujeto, o si dos o más voces conversan entre ellas.

B. Disfunción social/laboral: durante una parte significativa del tiempo desde el inicio de la alteración, una o más áreas importantes de actividad, como son el trabajo, las relaciones interpersonales o el cuidado de uno mismo, están claramente por debajo del nivel previo al inicio del trastorno (o, cuando el inicio es en la infancia o adolescencia, fracaso en cuanto a alcanzar el nivel esperable de rendimiento interpersonal, académico o laboral).

C. Duración: persisten signos continuos de la alteración durante al menos 6 meses. Este período de 6 meses debe incluir al menos 1 mes de síntomas que cumplan el Criterio A (o menos si se ha tratado con éxito) y puede incluir los períodos de síntomas prodrómicos y residuales. Durante estos períodos prodrómicos o residuales, los signos de la alteración pueden manifestarse sólo por síntomas negativos o por dos o más síntomas de la lista del Criterio A, presentes de forma atenuada (p. ej., creencias raras, experiencias perceptivas no habituales).

D. Exclusión de los trastornos esquizoafectivo y del estado de ánimo: el trastorno esquizoafectivo y el trastorno del estado de ánimo con síntomas psicóticos se han descartado debido a: 1) no ha habido ningún episodio depresivo mayor, maníaco o mixto concurrente con los síntomas de la fase

activa; o 2) si los episodios de alteración anímica han aparecido durante los síntomas de la fase activa, su duración total ha sido breve en relación con la duración de los períodos activo y residual.

E. Exclusión de consumo de sustancias y de enfermedad médica: el trastorno no es debido a los efectos fisiológicos directos de alguna sustancia (p. ej., una droga de abuso, un medicamento) o de una enfermedad médica.

F. Relación con un trastorno generalizado del desarrollo: si hay historia de trastorno autista o de otro trastorno generalizado del desarrollo, el diagnóstico adicional de esquizofrenia sólo se realizará si las ideas delirantes o las alucinaciones también se mantienen durante al menos 1 mes (o menos si se han tratado con éxito).

Clasificación del curso longitudinal:

Episódico con síntomas residuales interepisódicos (los episodios están determinados por la reaparición de síntomas psicóticos destacados): especificar también si: **con síntomas negativos acusados.**

Episódico sin síntomas residuales interepisódicos.

Contínuo (existencia de claros síntomas psicóticos a lo largo del período de observación): especificar también si: **con síntomas negativos acusados.**

Episodio único en remisión parcial: especificar también si: **con síntomas negativos acusados.**

Episodio único en remisión total.

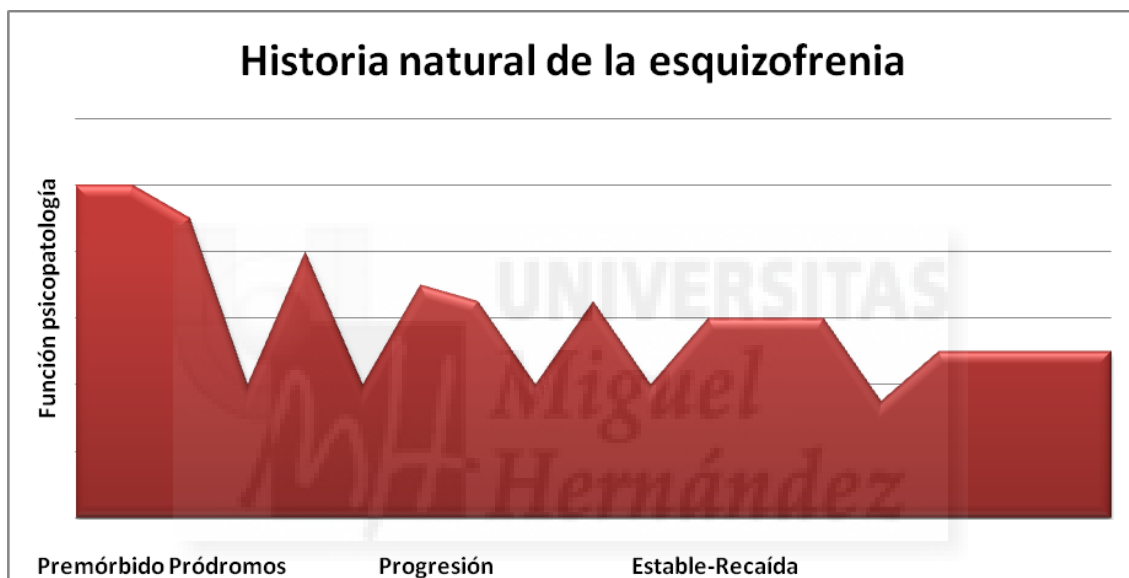
Otro patrón o no especificado.

Menos de 1 año desde el inicio de los primeros síntomas de fase activa.

La esquizofrenia suele presentar el primer episodio a comienzos de la tercera década de la vida en varones y a final de esta década en mujeres⁹. El comienzo puede ser brusco o insidioso, presentando inicialmente síntomas inespecíficos de alteraciones psicológicas que pueden pasar inadvertidos, a esta sintomatología se le conoce como pródromos. El curso es variable, existiendo sujetos con un único episodio psicótico, otros con episodios

repetidos y recuperación a nivel psicopatológico y funcional entre ellos y otros pacientes en los que tras cada recaída se produce un deterioro sin retorno al nivel basal de funcionamiento¹⁰. En la Figura 1 se representa la historia natural habitual de la esquizofrenia, en la fase de pródromos comienza la sintomatología inespecífica, que no permite el diagnóstico, pero en la que ya se puede producir un deterioro a nivel funcional del paciente, con la aparición de la clínica psicótica y las posibles sucesivas recaídas, el deterioro se hace más evidente respecto al funcionamiento basal.

Figura 1. Historia natural de la esquizofrenia¹⁰



3.1.2. Trastorno esquizofreniforme.

El trastorno esquizofreniforme es un trastorno psicótico que se diferencia de la esquizofrenia en la duración de los síntomas, menor a seis meses, y en que no existe una disfunción social o laboral⁸, en los pacientes con esquizofrenia se produce un deterioro a nivel social o laboral comparado con el previo al inicio de los síntomas. En muchas ocasiones este trastorno evoluciona hacia una esquizofrenia, produciéndose una persistencia de síntomas y la disfunción a nivel funcionamiento respecto a las relaciones interpersonales o en el rendimiento académico o laboral⁸.

Criterios para el diagnóstico de Trastorno esquizofreniforme (DSM-IV)⁸.

A. Se cumplen los Criterios A, D y E para la esquizofrenia.

B. Un episodio del trastorno (incluidas las fases prodrómica, activa y residual) dura al menos 1 mes, pero menos de 6 meses. (Cuando el diagnóstico debe hacerse sin esperar a la remisión, se calificará como "provisional".)

Especificar si:

Sin características de buen pronóstico

Con características de buen pronóstico: indicadas por dos (o más) de los siguientes ítems:

1. inicio de síntomas psicóticos acusados dentro de las primeras 4 semanas del primer cambio importante en el comportamiento o en la actividad habitual
2. confusión o perplejidad a lo largo del episodio psicótico
3. buena actividad social y laboral premórbida
4. ausencia de aplanamiento o embotamiento afectivos

3.1.3. Trastorno esquizoafectivo.

El trastorno esquizoafectivo es un trastorno psicótico en el que aparecen síntomas afectivos en el transcurso de la enfermedad, es decir cumple el criterio A de la esquizofrenia, en cuanto a la sintomatología psicótica, pero se añaden síntomas de un episodio depresivo, maníaco o mixto al cuadro. En el episodio, la sintomatología afectiva remitiría primero y persiste la clínica psicótica al menos dos semanas más sin que estén ya presentes los síntomas afectivos⁸.

Se estima una prevalencia a lo largo de la vida de un 0.32%¹¹. Debido a la heterogeneidad de la sintomatología, su diagnóstico es en ocasiones complicado y controvertido¹². El pronóstico es algo mejor que el de la esquizofrenia pero peor que el de otros trastornos afectivos como el trastorno bipolar¹³. Debido a que se trata de una patología con múltiples recaídas, se

precisa de un tratamiento continuo con diversos fármacos en función de la clínica, precisando en muchas ocasiones combinaciones de antipsicóticos, estabilizadores del estado de ánimo o antidepresivos¹⁴.

Criterios para el diagnóstico de Trastorno esquizoafectivo (DSM-IV)⁸.

A. Un período continuo de enfermedad durante el que se presenta en algún momento un episodio depresivo mayor, maníaco o mixto, simultáneamente con síntomas que cumplen el Criterio A para la esquizofrenia.

Nota: el episodio depresivo mayor debe incluir el Criterio A1: estado de ánimo depresivo.

B. Durante el mismo período de enfermedad ha habido ideas delirantes o alucinaciones durante al menos 2 semanas en ausencia de síntomas afectivos acusados.

C. Los síntomas que cumplen los criterios para un episodio de alteración del estado de ánimo están presentes durante una parte sustancial del total de la duración de las fases activa y residual de la enfermedad.

D. La alteración no es debida a los efectos fisiológicos directos de alguna sustancia (p. ej., una droga de abuso o un medicamento) o a enfermedad médica.

Codificación basada en tipo:

.0 Tipo bipolar: si la alteración incluye un episodio maníaco o mixto (o un episodio maníaco o mixto y episodios depresivos mayores)

.1 Tipo depresivo: si la alteración sólo incluye episodios depresivos mayores

3.1.4. Trastorno delirante.

Se trata de un trastorno psicótico en el que predominan las ideas delirantes, éstas suelen tener un contenido menos extraño que en el caso de la esquizofrenia, y suelen tener relación con circunstancias que podrían suceder en la vida real, aunque sea poco probable, como por ejemplo infidelidades, persecuciones o encontrarse infectado por algún virus o bacteria. Los síntomas deben estar presentes por lo menos durante un mes. Las alucinaciones son muy poco frecuentes y no suele producirse un deterioro en el funcionamiento del paciente. Según el contenido del delirio predominante se pueden clasificar en diferentes tipos, hablamos de delirios erotomaníacos, de grandiosidad, celotípicos, persecutorios, somáticos, o mixtos, en los casos en los que no predomina ningún delirio en especial⁸.

La prevalencia en Estados Unidos es del 0.025-0.03%¹⁵, mucho menor que en el caso de la esquizofrenia, aunque puede ser algo mayor que la estimada ya que los pacientes son muy reacios a acudir a recursos de salud mental. El curso es crónico y el tratamiento es complicado debido a la resistencia de los pacientes a aceptar un tratamiento farmacológico y a lo enraizado de los síntomas.

Criterios para el diagnóstico de Trastorno delirante (DSM-IV)⁸.

A. Ideas delirantes no extrañas (p. ej., que implican situaciones que ocurren en la vida real, como ser seguido, envenenado, infectado, amado a distancia o engañado por el cónyuge o amante, o tener una enfermedad) de por lo menos 1 mes de duración.

B. Nunca se ha cumplido el Criterio A para la esquizofrenia.

Nota: en el trastorno delirante puede haber alucinaciones táctiles u olfatorias si están relacionadas con el tema delirante.

C. Excepto por el impacto directo de las ideas delirantes o sus ramificaciones, la actividad psicosocial no está deteriorada de forma significativa y el comportamiento no es raro ni extraño.

D. Si se han producido episodios afectivos simultáneamente a las ideas delirantes, su duración total ha sido breve en relación con la duración de los períodos delirantes.

E. La alteración no es debida a los efectos fisiológicos directos de alguna sustancia (p. ej., una droga o un medicamento) o a enfermedad médica.

Especificar tipo (se asignan en base al tema delirante que predomine):

Tipo erotomaniaco: ideas delirantes de que otra persona, en general de un status superior, está enamorada del sujeto.

Tipo de grandiosidad: ideas delirantes de exagerado valor, poder, conocimientos, identidad, o relación especial con una divinidad o una persona famosa.

Tipo celotípico: ideas delirantes de que el compañero sexual es infiel.

Tipo persecutorio: ideas delirantes de que la persona (o alguien próximo a ella) está siendo perjudicada de alguna forma.

Tipo somático: ideas delirantes de que la persona tiene algún defecto físico o una enfermedad médica.

Tipo mixto: ideas delirantes características de más de uno de los tipos anteriores, pero sin predominio de ningún tema.

Tipo no especificado.

3.1.5. Trastorno psicótico breve.

En el trastorno psicótico breve los síntomas psicóticos tienen una duración limitada en el tiempo, por lo menos de un día, pero se produce una remisión total en menos de un mes, por tanto se vuelve a lograr el funcionamiento previo a la aparición de la clínica⁸. En muchas ocasiones la sintomatología aparece

tras un acontecimiento vital estresante, aunque esta característica no tiene por qué estar presente. También se incluye en esta categoría las psicosis postparto en mujeres que no tienen antecedentes psiquiátricos⁸.

Criterios para el diagnóstico de Trastorno psicótico breve (DSM-IV)⁸.

A. Presencia de uno (o más) de los síntomas siguientes:

1. Ideas delirantes.
2. Alucinaciones.
3. Lenguaje desorganizado (p. ej., disperso o incoherente).
4. Comportamiento catatónico o gravemente desorganizado.

Nota: no incluir un síntoma si es un patrón de respuesta culturalmente admitido.

B. La duración de un episodio de la alteración es de al menos 1 día, pero inferior a 1 mes, con retorno completo al nivel premórbido de actividad.

C. La alteración no es atribuible a un trastorno del estado de ánimo con síntomas psicóticos, a un trastorno esquizoafectivo o a esquizofrenia y no es debido a los efectos fisiológicos directos de una sustancia (p. ej., una droga, un medicamento) o de una enfermedad médica.

Codificación basada en tipos:

.81 Con desencadenante(s) grave(s) (psicosis reactiva breve): si los síntomas psicóticos se presentan poco después y en aparente respuesta a uno o más acontecimientos que, solos o en conjunto, serían claramente estresantes para cualquier persona en circunstancias parecidas y en el mismo contexto cultural.

.80 Sin desencadenante(s) grave(s): si los síntomas psicóticos no se presentan poco después o no parecen una respuesta a acontecimientos que serían claramente estresantes para cualquier persona en circunstancias parecidas y en el mismo contexto cultural.

Especificar si:

De inicio en el posparto: si el inicio se produce en las primeras 4 semanas del posparto.

3.1.6. Trastorno psicótico compartido.

Se trata de un trastorno poco frecuente, en el que una persona, que convive estrechamente con otra que presenta ideas delirantes, acaba desarrollando el mismo delirio. En el momento que se separa a los dos sujetos, el que no la presentaba inicialmente acaba mejorando rápidamente en la mayoría de las ocasiones⁸.

Criterios para el diagnóstico de Trastorno psicótico compartido (DSM-IV)⁸.

A. Se desarrolla una idea delirante en un sujeto en el contexto de una relación estrecha con otra(s) persona(s) que ya tiene(n) una idea delirante establecida.

B. La idea delirante es parecida en su contenido a la de la persona que ya tenía la idea delirante.

C. La alteración no se explica mejor por la presencia de otro trastorno psicótico (p. ej., esquizofrenia) o de un trastorno del estado de ánimo con síntomas psicóticos, y no es debida a los efectos fisiológicos directos de alguna sustancia (p. ej., una droga, un medicamento) o a una enfermedad médica.

3.1.7. Trastorno psicótico debido a enfermedad médica.

El paciente presenta una enfermedad médica que produce, por un efecto fisiológico directo, sintomatología de índole psicótica. El número de patologías que pueden cursar con este tipo de síntomas es muy amplio y en el tratamiento hay que ocuparse siempre de la causa que lo produce⁸.

Criterios para el diagnóstico de Trastorno psicótico debido a (indicar enfermedad médica) (DSM-IV)⁸.

A. Alucinaciones o ideas delirantes acusadas.

B. A partir de la historia clínica, la exploración física o las pruebas de laboratorio, hay pruebas de que la alteración es un efecto fisiológico directo de una enfermedad médica.

C. La alteración no se explica mejor por la presencia de otro trastorno mental.

D. La alteración no aparece exclusivamente en el transcurso de un delirium.

Código basado en síntoma predominante:

.2 Con ideas delirantes: si predominan las ideas delirantes. [Criterios CIE 10]

.0 Con alucinaciones: si predominan las alucinaciones. [Criterios CIE 10]

Nota de codificación: se debe incluir el nombre de la enfermedad médica en el Eje I, por ejemplo, F06.2 Trastorno psicótico debido a neoplasia pulmonar maligna, con ideas delirantes [293.81]; codificar también la enfermedad médica en el Eje III

Nota de codificación: si las ideas delirantes forman parte de una demencia vascular, indicarlas codificando el subtipo adecuado, por ejemplo, F01.81 Demencia vascular con ideas delirantes [290.42]

3.1.8. Trastorno psicótico inducido por sustancias.

Aparecen síntomas psicóticos, alucinaciones o ideas delirantes, en el contexto de una intoxicación o abstinencia de una sustancia, se realiza el diagnóstico cuando los síntomas son muy importantes y exceden a lo habitual a las intoxicaciones o abstinencias habituales. La sustancia causante puede ser una droga de abuso o un fármaco indicado para una dolencia que padezca el

paciente. Una vez se retira el cuadro remite, aunque en ocasiones precisan de hospitalización y tratamiento con antipsicóticos¹⁶.

Criterios para el diagnóstico de Trastorno psicótico inducido por sustancias (DSM-IV)⁸.

A. Alucinaciones o ideas delirantes.

Nota: no incluir las alucinaciones si el sujeto es consciente de que son provocadas por la sustancia.

B. A partir de la historia clínica, la exploración física o los exámenes de laboratorio, hay pruebas de 1 o 2:

1. Los síntomas del Criterio A aparecen durante o en el mes siguiente a una intoxicación por o abstinencia de sustancias.
2. El consumo de un medicamento está etiológicamente relacionado con la alteración.

C. La alteración no se explica mejor por la presencia de un trastorno psicótico no inducido por sustancias. Las pruebas de que los síntomas no son atribuibles a un trastorno psicótico no inducido por sustancias pueden ser las siguientes: los síntomas preceden al inicio del consumo de la sustancia (o al consumo del medicamento); los síntomas persisten durante un período sustancial de tiempo (p. ej., alrededor de 1 mes) tras la abstinencia aguda o la intoxicación grave, o son claramente excesivos en relación con lo que cabría esperar por el tipo o la cantidad de la sustancia utilizada o la duración de su uso, o hay otros datos que sugieren la existencia de un trastorno psicótico no inducido por sustancias (p. ej., una historia de episodios recidivantes no relacionados con sustancias).

D. La alteración no aparece exclusivamente en el transcurso de un delirium.

Nota: debe realizarse este diagnóstico en lugar del diagnóstico de intoxicación por sustancias o abstinencia de sustancias únicamente si los síntomas son excesivos en relación con los habitualmente asociados al síndrome de

intoxicación o abstinencia y cuando los síntomas son de suficiente gravedad como para merecer atención clínica independiente.

Código para el trastorno psicótico inducido por sustancia específica:

F10.51 Alcohol, con ideas delirantes [291.5]

F10.52 Alcohol, con alucinaciones [291.3]

F16.51 Alucinógenos, con ideas delirantes [292.11]

F16.52 Alucinógenos, con alucinaciones [292.12]

F15.51 Anfetamina (o sustancias de acción similar), con ideas delirantes [292.11]

F15.52 Anfetamina (o sustancias de acción similar), con alucinaciones [292.12]

F12.51 Cannabis, con ideas delirantes [292.11]

F12.52 Cannabis, con alucinaciones [292.12]

F14.51 Cocaína, con ideas delirantes [292.11]

F14.52 Cocaína, con alucinaciones [292.12]

F19.51 Fenciclidina (o sustancias de acción similar) con ideas delirantes [292.11]

F19.52 Fenciclidina (o sustancias de acción similar), con alucinaciones [292.12]

F18.51 Inhalantes, con ideas delirantes [292.11] F18.52 Inhalantes, con alucinaciones [292.11]

F11.51 Opiáceos, con ideas delirantes [292.11]

F11.52 Opiáceos, con alucinaciones [292.12]

F13.51 Sedantes, hipnóticos o ansiolíticos, con ideas delirantes [292.11]

F13.52 Sedantes, hipnóticos o ansiolíticos, con alucinaciones [292.12]

F19.51 Otras sustancias (o desconocidas), con ideas delirantes [292.11]

F19.52 Otras sustancias (o desconocidas), con alucinaciones [292.12]

Especificar si:

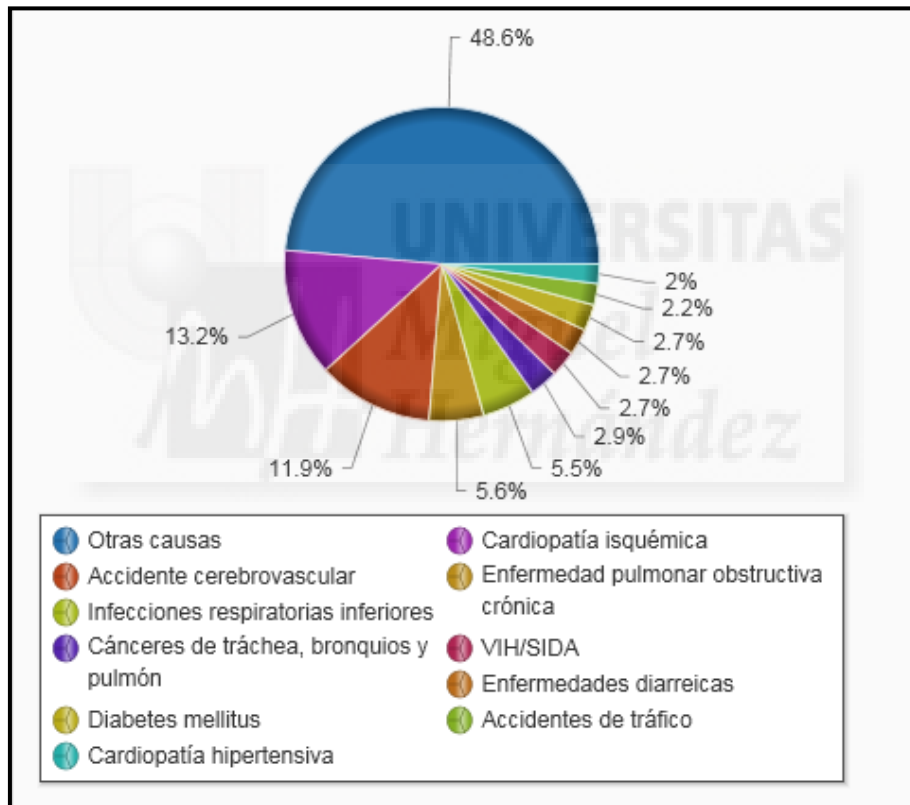
De inicio durante la intoxicación: si se cumplen los criterios para la intoxicación por la sustancia y los síntomas aparecen durante la intoxicación.

De inicio durante la abstinencia: si se cumplen los criterios para la abstinencia de la sustancia y los síntomas aparecen durante o poco tiempo después del síndrome de abstinencia.

3.2. Mortalidad y trastornos psicóticos.

Las principales causas de mortalidad a nivel mundial son las enfermedades cardiovasculares (Figura 2), la suma de la cardiopatía isquémica, los accidentes cerebrovasculares y la cardiopatía hipertensiva, es responsable de una cuarta parte de la mortalidad a nivel global, por delante de enfermedades infecciosas, enfermedades pulmonares crónicas o el cáncer.

Figura 2. Las 10 causas principales de defunción en el mundo. Datos de la OMS 2012¹⁷.



SIDA, síndrome de inmunodeficiencia adquirida; VIH, virus de la inmunodeficiencia humana

En nuestro país, así como en muchos de los países desarrollados, las enfermedades cardiovasculares en su conjunto, son también la principal causa de mortalidad (Figura 3, Tabla 2). Aunque ha disminuido ligeramente en los últimos años, debido a las mejoras en el tratamiento y prevención de estas patologías, siguen siendo la primera causa de muerte. Por otro lado, el

envejecimiento de la población ha producido un incremento de enfermedades neurodegenerativas como la enfermedad de Alzheimer o el Parkinson. Como causa principal de mortalidad se encuentra el cáncer, en todos sus tipos, y aunque también en este campo se han producido mejorías tanto en supervivencia como en curación, las patologías oncológicas guardan relación con la edad de la población y por ello siguen ocupando el primer lugar de mortalidad en países desarrollados al aumentar la esperanza de vida, aunque como se comentaba antes, el conjunto de las enfermedades cardiovasculares supera en número a las neoplasias.

Figura 3. Tasa de mortalidad ajustada por edad de algunas de las principales causas de muerte en España, 1981-2013. Datos INE¹⁸.

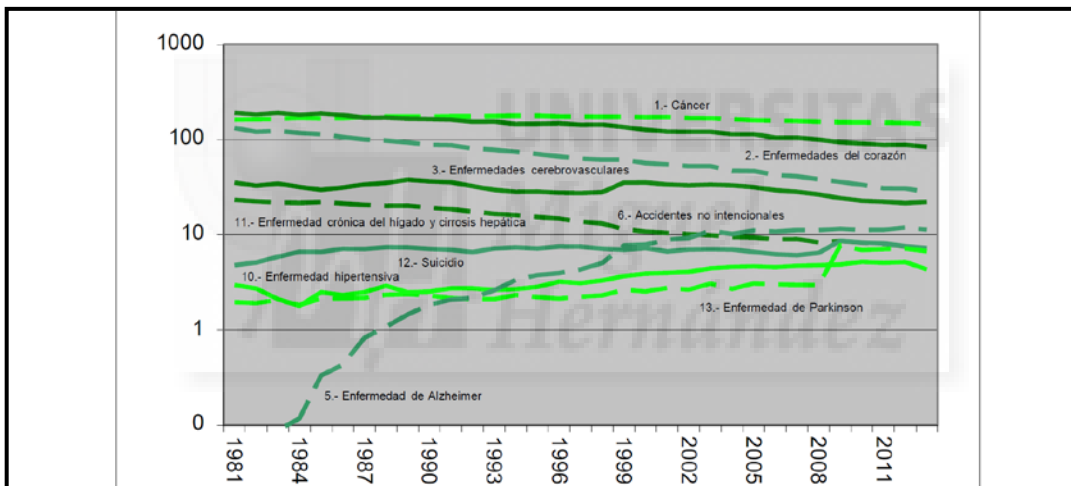


Tabla 2. Principales causas de muerte en España en 2013. Número de defunciones, porcentaje sobre el total de defunciones y tasa de mortalidad bruta por 100,000 habitantes, según causa de muerte.

Rango	Causa de muerte (basada en la Clasificación Internacional de Enfermedades 10ª edición)	Número de defunciones	Porcentaje del total de defunciones	Tasa de mortalidad bruta
	Todas las causas	390,419	100.0	837.9
1	Cáncer C00-C97	107,136	27.9	229.9
2	Enfermedades del corazón I00- I09,I11,I13, I20-I51	79,284	20.3	170.2
3	Enfermedades cerebrovasculares I60-I69	27,850	7.1	59.8
4	Enfermedades crónicas de las vías respiratorias inferiores J40-J47	15,387	3.9	33.0
5	Enfermedad de Alzheimer G30	12,775	3.3	27.4
6	Accidente no intencionales V01- X59,Y85- Y86	9,987	2.6	21.4
7	Diabetes mellitus E10-E14	9,391	2.4	20.2
8	Neumonía e influenza J10-J18	8,421	2.2	18.1
9	Nefritis, nefrosis y síndrome nefrótico N00- N07,N17- N19,N25- N27	7,007	1.8	15.0
10	Enfermedad hipertensiva I10,I12,I15	4,617	1.2	9.9
11	Enfermedad crónica del hígado y cirrosis K70,K73- K74	4,456	1.1	9.6
12	Suicidio X60- X84,Y87,0	3,873	1.0	8.3
13	Enfermedad de Parkinson G20-G21	3,491	0.9	7.5
14	Enfermedad vascular intestinal K55	2,943	0.8	6.3
15	Septicemia A40-A41	2,917	0.7	6.3
16	Resto de causas	90,884	23.3	195.1

¹Rango basado en el número de defunciones.

Los pacientes que padecen una enfermedad mental presentan una mayor mortalidad que la población general¹⁹⁻²³.

Estas diferencias se hacen mayores cuando nos referimos a trastornos psicóticos, en el caso de la esquizofrenia nos encontramos con una tasa de mortalidad de 2 a 3 veces más alta que la observada en la población general, lo que corresponde a una reducción de entre 10 y 25 años en la esperanza de vida²⁴.

Las razones que explican este aumento de mortalidad son múltiples. Varios estudios concluyen que estos pacientes presentan mayores tasas de suicidio y mayor mortalidad por causas no relacionadas con eventos cardiovasculares, lo cual se ha relacionado con un menor acceso a la asistencia sanitaria, una pobre adherencia a los tratamientos y a estilos de vida poco saludables²⁵. Sin embargo, según algunos trabajos, son los eventos cardiovasculares los que más contribuyen a este exceso de mortalidad observado en los pacientes esquizofrénicos²⁶. De hecho, la probabilidad de que estos enfermos fallezcan de una enfermedad cardiovascular es el doble de la que se observa en la población general²⁷. Asimismo en varios estudios se ha puesto de manifiesto que el estrés psicótico presente en los pacientes esquizofrénicos contribuye a aumentar la resistencia a la insulina y que ciertos cambios fisiopatológicos derivados de éste podrían tener un papel importante en la aparición de diabetes en estos pacientes^{28,29}. En muchas ocasiones se encuentran cifras alteradas de glucosa y resistencia a la insulina previas a la aparición clínica de la esquizofrenia, y estas alteraciones también están presentes en familiares de primer grado de los pacientes^{30,31}.

Diversos factores de riesgo cardiovascular se encuentran aumentados en esta población de pacientes, como un mayor sedentarismo³², una dieta inadecuada³³, o el abuso de tóxicos, como el tabaco³⁴, entre otros, podrían estar detrás del aumento de mortalidad. Actuar sobre estos malos hábitos puede mejorar tanto la esperanza, como la calidad de vida de estos pacientes.

Además de los factores de estilo de vida mencionados anteriormente, se han descrito otros factores de riesgo en los que se entremezclan tanto factores genéticos como ambientales, la dislipemia, la diabetes, la hipertensión arterial y la obesidad son patologías que se asocian a eventos cardiovasculares. En las sociedades desarrolladas, y cada vez con mayor frecuencia en países en vía de desarrollo, se está produciendo un aumento muy significativo de la prevalencia de estas patologías³⁵.

3.3. Definición de síndrome metabólico.

Se denomina síndrome metabólico a la conjunción de una serie de factores de riesgo en un mismo individuo que aumentan su probabilidad de padecer una enfermedad cardiovascular o diabetes mellitus^{36,37}. Gerald Reaven introdujo el concepto en 1988. Durante este tiempo ha recibido diversas denominaciones, como síndrome X³⁸. Son conocidas varias definiciones del síndrome metabólico en la actualidad que difieren en algunos aspectos, ya que al tratarse de un síndrome clínico no hay uniformidad en su definición. En 1998, Alberti y Zimmet³⁹ propusieron la primera definición, tratándose de los criterios de la Organización Mundial de la Salud, pero esta definición presenta varios inconvenientes, ya que precisa la realización de una sobrecarga oral de glucosa y la medición de microalbuminuria urinaria, siendo más costoso e incómodo para los pacientes. Para solucionar este problema se realizó un consenso del Instituto Nacional de Salud de Estados Unidos, a propósito del III Panel de Tratamiento del Adulto (ATP III) del Programa Nacional de Educación en Colesterol (NCEP) en el año 2001⁴⁰, siendo este consenso modificado posteriormente. De esta forma se facilitaba el diagnóstico, al simplificar los criterios de la definición y poder obtener los datos más fácilmente en la práctica clínica diaria. En la Tabla 3 se detallan los criterios de esta clasificación para diagnosticar el síndrome metabólico. En el año 2005, la Federación Internacional de Diabetes (IDF)⁴¹ introdujo valores de cintura adaptados a diferentes poblaciones.

La clasificación más utilizada actualmente es la del tercer informe del National Cholesterol Education Program Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (ATP III).

Tabla 3. Criterios diagnósticos del síndrome metabólico según la clasificación ATPIII⁴⁰.

1. Circunferencia de cintura ≥ 102 cm en hombres o ≥ 88 cm en mujeres.
2. Triglicéridos ≥ 150 mg/dL (1.7 mmol/L) o uso de fármacos hipolipemiantes.
3. Colesterol HDL < 40 mg/dL (1.03 mmol/L) en hombres o < 50 mg/dL (1.3 mmol/L) en mujeres.
4. Presión arterial $\geq 130/85$ mmHg o tratamiento con fármacos antihipertensivos en paciente con historia de hipertensión.
5. Glucosa en ayunas ≥ 100 mg/dL o tratamiento con antidiabéticos.

Los pacientes serán diagnosticados de síndrome metabólico si presentan tres o más de los siguientes cinco criterios metabólicos.

La resistencia a la insulina y la obesidad son el eje central de este síndrome. El síndrome metabólico presenta tasas muy altas de prevalencia en países industrializados⁴²⁻⁴⁴. En Estados Unidos la prevalencia se situaba en un 24% de los varones en el año 2002⁴², siendo estos datos superiores al 42% en mayores de 60 años. En los últimos años estas cifras han aumentado lamentablemente.

A mayor edad de la población mayor prevalencia del síndrome, en jóvenes las tasas son menores del 10%, en cambio en mayores de 50 años se aproximan al 40%⁴². En los países desarrollados se han producido importantes cambios en el estilo de vida, viendo cada vez mayor sedentarismo. Los trabajos no precisan, en general, de un importante ejercicio físico y la mayoría de desplazamientos se realiza en medios de automoción. La dieta se ha modificado, presentando mayor concentración de grasas saturadas e hidratos de carbono, disminuyendo el consumo de frutas y verduras. Esto, junto con el envejecimiento de la población, han creado una auténtica epidemia de este síndrome. En España, en estudios recientes, se ha observado una prevalencia del síndrome

metabólico del 31%, siendo más frecuente en hombres hasta los 55 años y en mujeres a partir de los 65 años⁴⁵. Por tanto nos encontramos con un problema de gran magnitud en nuestra sociedad.

3.4. Fisiopatología síndrome metabólico.

Se trata de un fenómeno complejo, en el que actúan tanto factores ambientales como genéticos. El incremento de apetito, inducido por los antipsicóticos atípicos, al bloquear los receptores histaminérgicos H1 y serotoninérgicos 5-HT2C, produce un aumento de peso que se traduce en un aumento de obesidad abdominal y ésta se relaciona estrechamente con la resistencia a la insulina⁴⁶.

La glucosa se regula en sangre por la acción de la insulina y otras sustancias como la leptina o el glucagón entre otras. Al elevarse su concentración sanguínea, se estimula la liberación de insulina por el páncreas. La resistencia a la insulina relacionada con la obesidad puede deberse a la liberación, por parte del adipocito, de leptina, ácidos grasos libres y otras sustancias como el factor de necrosis tumoral. Estas sustancias regulan tanto la secreción como la sensibilidad de la insulina, por tanto el aumento de estas sustancias favorece que se incremente la producción de insulina⁴⁷, así como pueden favorecer la aparición de un estado proinflamatorio, y/o de daño endotelial. La hiperinsulinemia resultante provoca una menor sensibilidad de los receptores de insulina y la disminución de la utilización de glucosa en esas células, es por este motivo que es necesaria una mayor concentración de insulina para alcanzar el mismo efecto.

La resistencia a la insulina produce también hipertrigliceridemia debido a que las lipasas dependientes de insulina en las células grasas son normalmente inhibidas por esta hormona⁴⁷. La falta de función de la insulina provoca lipólisis y la liberación de ácidos grasos del tejido adiposo al hígado, en el cual son transformados en triglicéridos⁴⁷.

Los ácidos grasos libres no esterificados (AG) que se generan aumentan en plasma y se encuentran con un tejido hepático y muscular resistentes a la insulina.

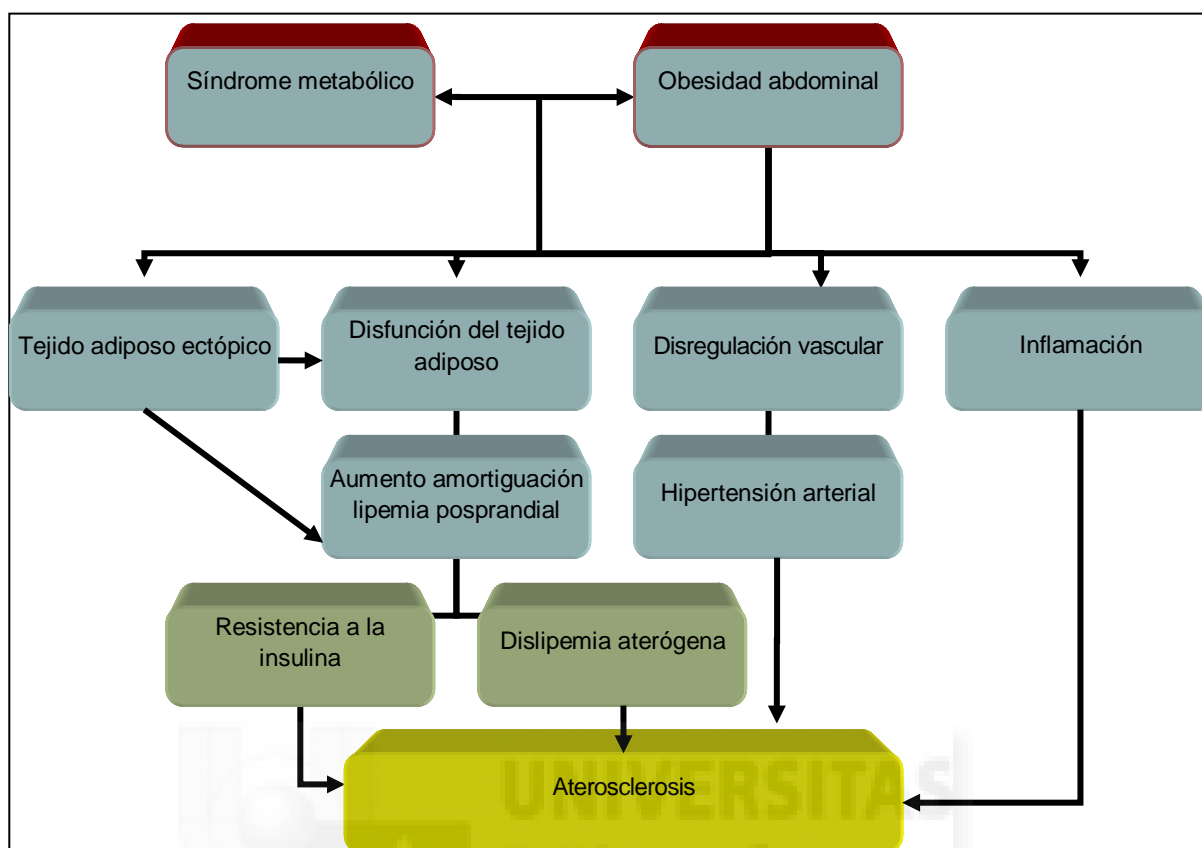
La mayor oferta de AG en hígado conduce a aumento de gluconeogénesis, incremento en la producción de triglicéridos (aumento de colesterol asociado a lipoproteínas de muy baja y baja densidad, VLDL y LDL), disminución de colesterol asociado a lipoproteínas de alta densidad (HDL), mayor producción de sustancias con actividad protrombótica como el fibrinógeno y esteatosis hepática no alcohólica por depósito de triglicéridos⁴⁷.

En músculo, se acumula tejido graso y se estimula la utilización de AG como fuente de energía en lugar de glucosa (favorecido por la resistencia a la insulina). Esta glucosa no utilizada a nivel muscular, sumada a la mayor producción de glucosa hepática, genera hiperglucemia. En respuesta a esto, el páncreas incrementa la secreción de insulina (hiperinsulinismo) que compensa la situación manteniendo una glucemia basal normal⁴⁷.

La activación de la inmunidad innata conduce a la liberación de citoquinas por células del sistema inmune (macrófagos, monocitos). Éstas contribuyen a la acción protrombótica y proinflamatoria⁴⁷.

Produce también cambios en las lipoproteínas plasmáticas, enzimas, proteínas transportadoras y receptores tanto en animales como en humanos, especialmente en estos últimos puede producir incremento de la síntesis hepática de VLDL, disminuir su aclaramiento, reducir los niveles de colesterol HDL y modificar su composición⁴⁷ (Figura 4).

Figura 4. Fisiopatología del síndrome metabólico.



3.5. Síndrome metabólico en esquizofrenia.

En los pacientes con enfermedad mental la prevalencia está aumentada respecto a la población general. En el estudio CATIE⁴⁸ se demostró que el síndrome metabólico es altamente prevalente en los pacientes esquizofrénicos, obteniéndose una prevalencia del 40.9%, siendo más frecuente en mujeres que en varones, estos datos suponen un importante incremento del riesgo cardiovascular. Dependiendo de los criterios utilizados para la definición de síndrome metabólico, la prevalencia en esquizofrénicos oscila entre un 20% y un 70% en los diferentes estudios⁴⁹. Pero a diferencia de la población general, el síndrome aparece a edades más tempranas, lo que podría explicar, como se comentaba anteriormente, este descenso de la esperanza de vida de los pacientes diagnosticados de estas patologías.

En la Tabla 4 puede observarse un resumen de estudios sobre riesgo cardiovascular, enfermedad cardiovascular y mortalidad asociada en pacientes con psicosis. En esta tabla se puede comprobar como la prevalencia, así como el riesgo de presentar problemas cardiovasculares está aumentado en la población con psicosis. En los pacientes con psicosis el riesgo de estas complicaciones es mayor desde edades más precoces, comparado con la población general, presentando una mortalidad más alta en muchos de los estudios.

Tabla 4. Estudios sobre riesgo cardiovascular, enfermedad cardiovascular y mortalidad asociada en pacientes con psicosis.

Autor, año, lugar ^{ref}	Diseño (nombre del estudio)	Ámbito	Población	n	Objetivo significativo	Resultados
Bobes et al, 2007, España ⁵⁰	Transversal retrospectivo multicéntrico (CLAMORS)	CSM	Psicosis con antipsicótico >3 meses	1452	Prevalencia síndrome metabólico. Prevalencia riesgo cardiovascular alto.	24.6%, edad media 40.7 años. Según SCORE 8%, según Framingham 22.1%.
McDermott et al, 2005, EEUU ⁵¹	Cohortes retrospectivo	AP	ESQ/ psicosis afectiva/ controles	357/146/ 2083	RR Obesidad Diabetes Hipertensión Coronariopatía AIT Mortalidad Análisis de supervivencia	ESQ/afectivas 1.55/1.1 (NS) 1.3 (NS)/1.98 1.2(NS)/0.9(NS) 0.5(NS)/0.9(NS) 1.5(NS)/1.1(NS) 1.82/0.8(NS) ECV y mortalidad afectan más a ESQ más jóvenes que a PG (RR 1.5) (RR 1.8) (RR 2.2)
Curkendall et al, 2004, Canadá ⁵²	Cohortes retrospectivo	AP y Hospital	ESQ vs controles	3022 vs 9175	Ictus Diabetes Mortalidad CV	RR similar (NS) en IAM, AIT, isquemia cardíaca.
Osby et al, 2000, Suecia ⁵³	Cohortes 1976-1995	Hospital	ESQ	1593	Mortalidad CV, RR	Varón 1.5-4.7 Mujer 1.3-2.7 (tendencia a aumentar cronológicamente)
Osborn et al, 2007, Reino Unido ⁵⁴	Cohortes (UKGPRD)	AP	Enfermedad mental severa vs controles (AP)	46.136	Mortalidad CV Mortalidad cerebrovascular	HR 3.2 (<50 años), 1.8 (50-75 años) y NS (en >75 años). HR 2.5 (<50 años), 1.9 (50-75 años), 1.3 (>75 años).
Joukamaa et al, 2001,		AP	Pacientes <30 años	8.000	Mortalidad CV	Varones: RR 2.9 (ESQ), 2.3

Finlandia ⁵⁵			con ESQ o psicosis funcional			(psicosis funcional) (mujer) Mujeres: RR3.7 (ESQ), (varones NS), resto RR fueron NS.
Kilbourne et al, 2009, EEUU ⁵⁶	Cohortes	Veterans affaires	ESQ/otras psicosis	22.817-7.336	Mortalidad cardíaca	HR ESQ 1.2. HR otras psicosis 1.3. Dislipidemia: HR 0.88. Enfermedad cardiovascular: HR 0.83, son protectores.
Druss et al, 2001, EEUU ⁵⁷	Cohortes	AP	ESQ >65 años tras IAM	161	Mortalidad un año tras IAM	ESQ: NS Otras psicosis NS

AIT: accidente isquémico transitorio. AP: Atención Primaria, CSM: centro salud mental, CV: cardiovascular, ESQ: esquizofrenia, HR: hazard ratio, IAM: infarto agudo de miocardio, NS: no significativo, PG: población general, Prev: prevalencia, RCV: riesgo cardiovascular, Ref: referencia bibliográfica, RR: riesgo relativo.

3.6. Medición riesgo cardiovascular.

Cuando hablamos de riesgo cardiovascular nos referimos a la probabilidad de padecer un evento cardiovascular en un período de tiempo determinado. Para calcularlo utilizamos diversos modelos matemáticos. Los resultados suelen expresarse en forma de tablas coloreadas. De esta forma, los médicos responsables de los pacientes pueden establecer el riesgo de tener una enfermedad cardiovascular en un tiempo determinado, de acuerdo a una serie de parámetros biológicos. Aquellos sujetos que presenten un riesgo elevado, se beneficiarían de diferentes intervenciones, tanto de hábitos de vida, como farmacológicas, para intentar disminuir la probabilidad de presentar un evento cardiovascular.

Las tablas de riesgo cardiovascular que tienen mayor importancia son la de FRAMINGHAM y la de SCORE. A continuación se analizan sus características principales.

3.6.1. Escala de Framingham.

Los investigadores del estudio *Framingham* han desarrollado modelos matemáticos predictivos en los que se relacionan los factores de riesgo cardiovascular medidos en individuos libres de enfermedad cardiovascular con la probabilidad de desarrollar dichas enfermedades. El primero de los modelos se publicó a mediados de 1960⁵⁸.

Con el tiempo se han ido elaborando nuevos modelos que han mejorado a los anteriores, al utilizar mayores tiempos de seguimiento, métodos estadísticos más precisos y variables predictivas más sensibles. Los modelos más conocidos de este estudio son el de Anderson⁵⁹, el de Wilson⁶⁰ y el de Grundy⁶¹. Estas escalas estiman el riesgo de padecer un evento coronario en los próximos 10 años en pacientes de edades comprendidas entre los 30 y 74 años y que no hayan tenido una enfermedad cardiovascular previa.

Nosotros nos centraremos en el modelo de Wilson por ser de los más estudiados en España. Las variables que contempla son: edad, sexo, colesterol LDL, colesterol HDL, colesterol total, tensión arterial sistólica y diastólica, consumo de tabaco y la presencia de diabetes mellitus. Las puntuaciones pueden observarse en las Figuras 5-6.

Figura 5: Tabla de riesgo cardiovascular de Wilson⁶⁰: Varones.

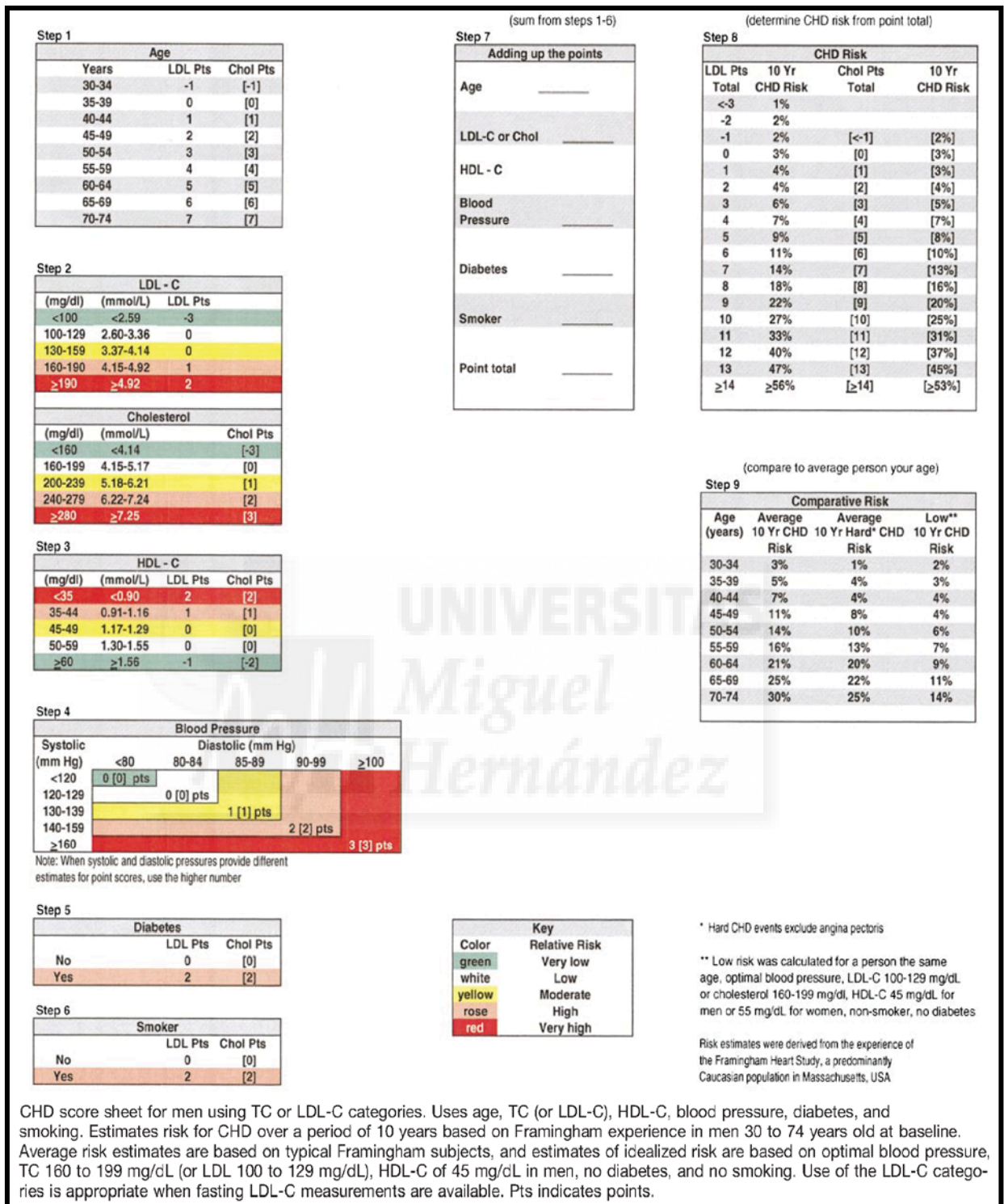
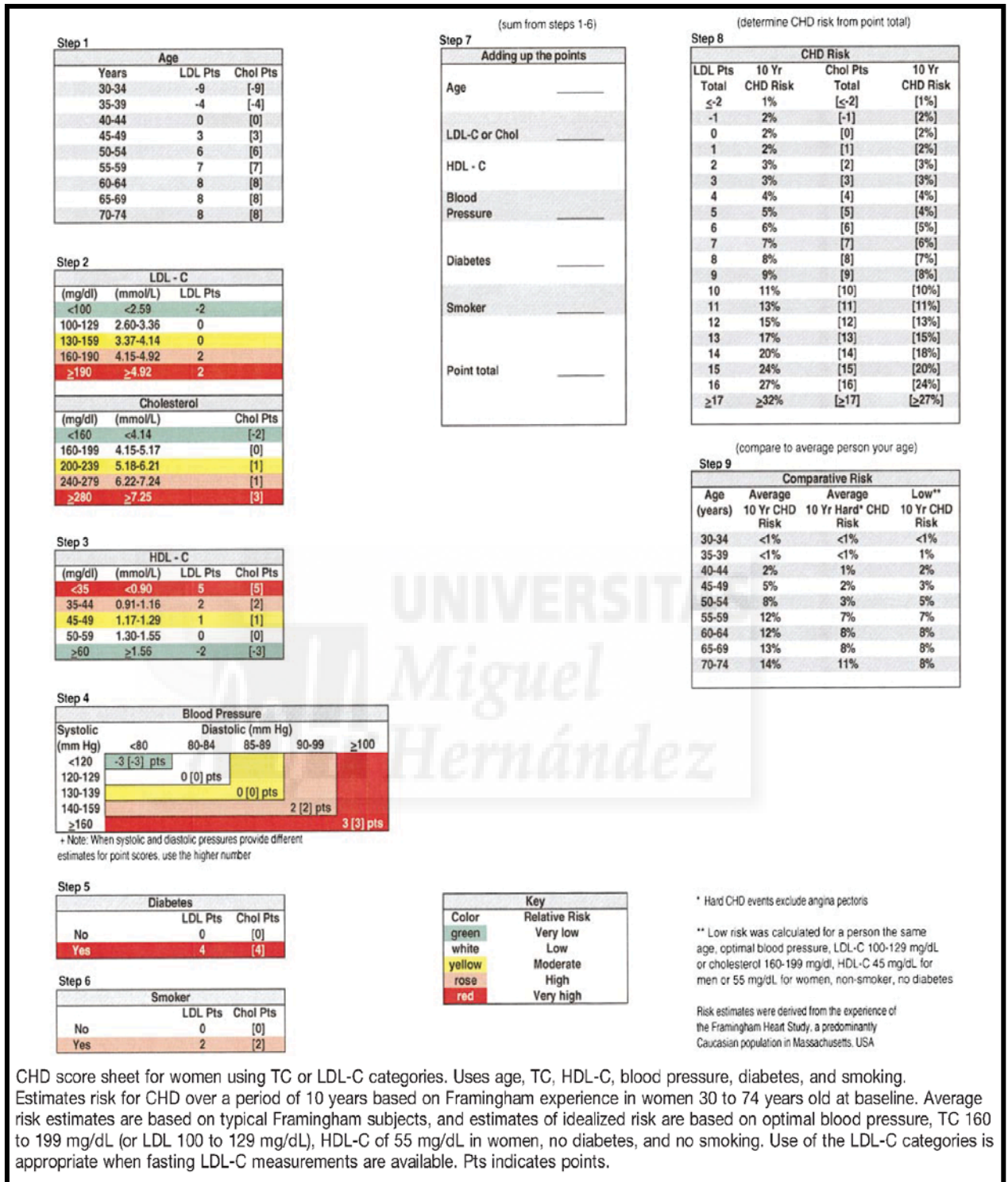


Figura 6: Tabla de riesgo cardiovascular de Wilson⁶⁰: Mujeres.



3.6.2. SCORE

El proyecto SCORE⁶² se desarrolló en Europa para obtener un sistema de medida del riesgo cardiovascular en población europea y que de esta forma los clínicos pudiesen establecer, de una forma sencilla, el riesgo de los pacientes que trataban. Para su elaboración se recogieron datos de 12 estudios de cohortes europeos, en los que se incluyó a más de 200,000 personas.

Se estimó el riesgo cardiovascular a 10 años, tanto para eventos coronarios, como para eventos cardiovasculares de origen no cardíaco. El cálculo se realizó tanto para regiones de alta, como de baja incidencia de eventos cardiovasculares.

El riesgo se representa mediante tablas, que estiman la probabilidad de eventos cardiovasculares, en población con edades comprendidas entre los 45 y 64 años sin enfermedades cardiovasculares previas. Además, tiene dos opciones con el perfil lipídico, ya que se puede utilizar tanto el colesterol total como el índice aterogénico (colesterol total / colesterol HDL).

Desde el año 2009 el Grupo de Prevención Cardiovascular del Programa de Actividades Preventivas y de Promoción de la Salud de la Sociedad Española de Medicina de Familia y Comunitaria⁶³ recomienda la utilización de esta escala en España, con la versión de países de baja incidencia de eventos cardiovasculares.

En las Figuras 7 y 8 podemos ver las dos modalidades de la tabla de riesgo cardiovascular de SCORE.

Figura 7: Tabla de riesgo cardiovascular de SCORE (versión colesterol total)⁶².

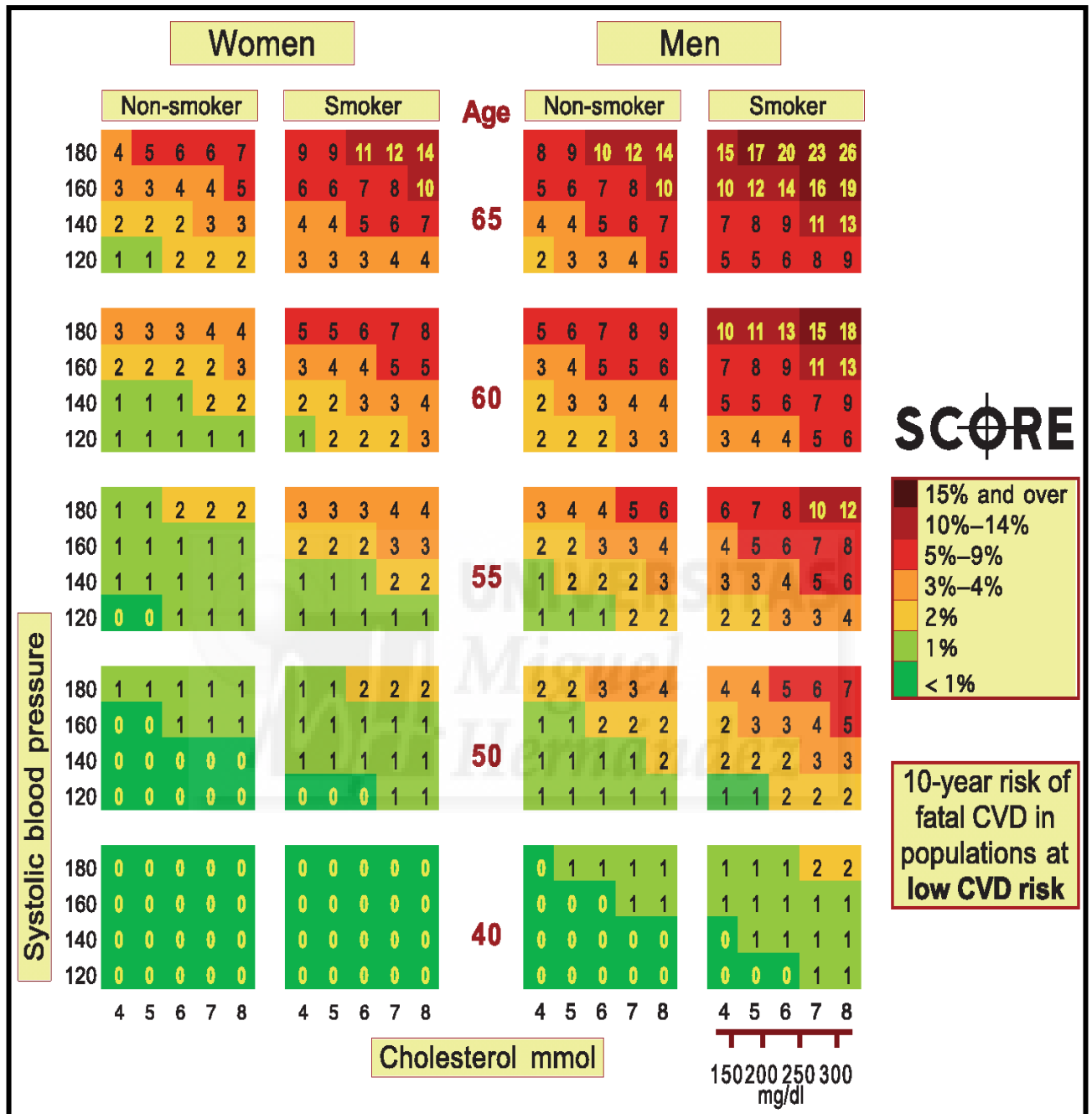
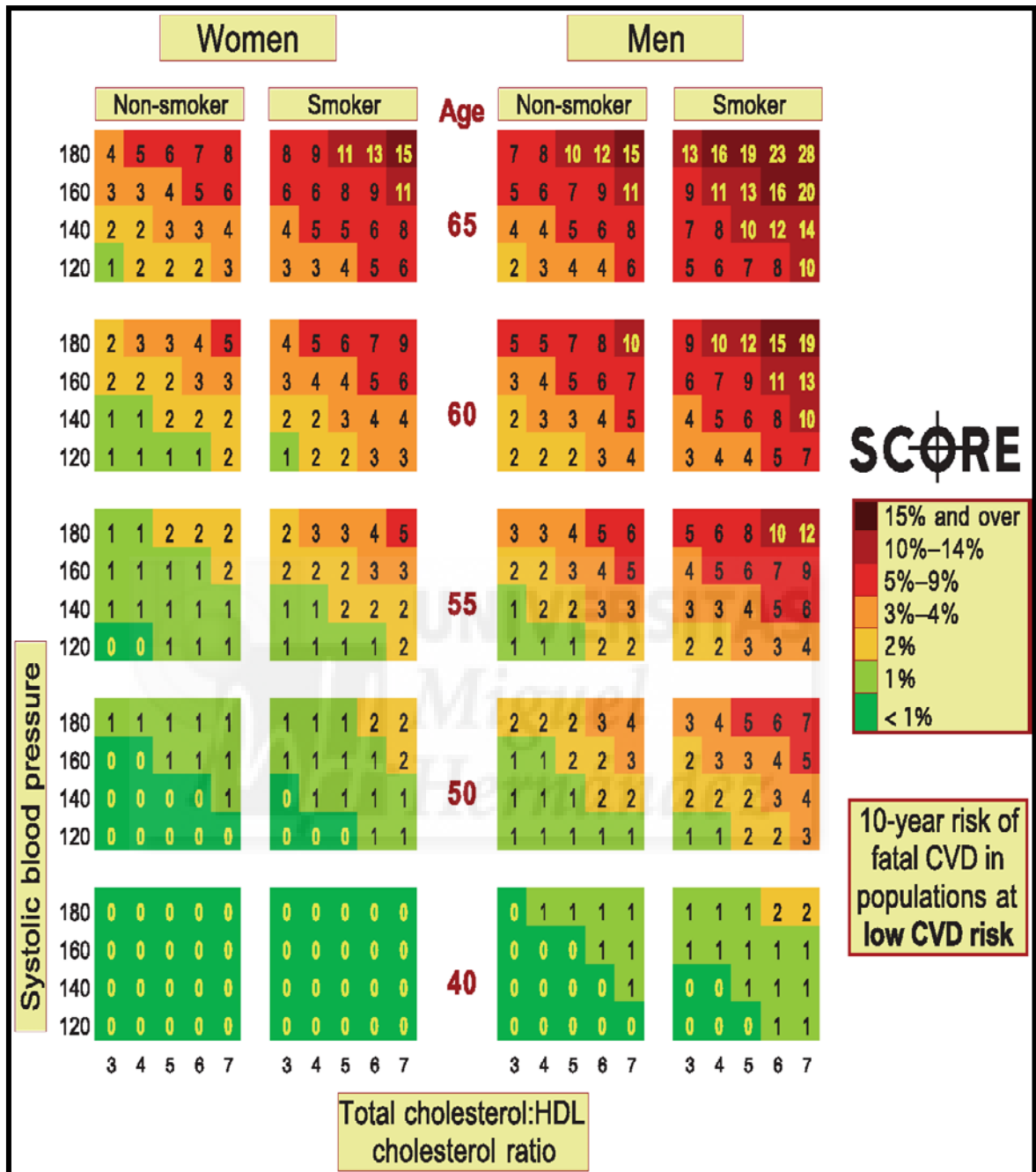


Figura 8: Tabla de riesgo cardiovascular de SCORE (versión índice aterogénico)⁶².



Las dos escalas han sido valoradas y ajustadas para población española⁶⁴⁻⁶⁶

La diferencia entre ambas escalas radica en que la función SCORE considera el riesgo mortal de todas las manifestaciones aterotrombóticas cardiovasculares (ictus, insuficiencia cardíaca, insuficiencia arterial periférica y aneurismas), y no sólo de la enfermedad coronaria.

3.7. Fármacos antipsicóticos.

Los fármacos antipsicóticos constituyen el tratamiento principal de los trastornos psicóticos según las diferentes guías de práctica clínica. Dentro de ellos, los antipsicóticos atípicos son considerados los fármacos de primera elección, al presentar un perfil de efectos secundarios más favorable. A continuación se enumeran las características principales de esta familia de fármacos⁶⁷⁻⁷¹.

3.7.1. Antipsicóticos típicos.

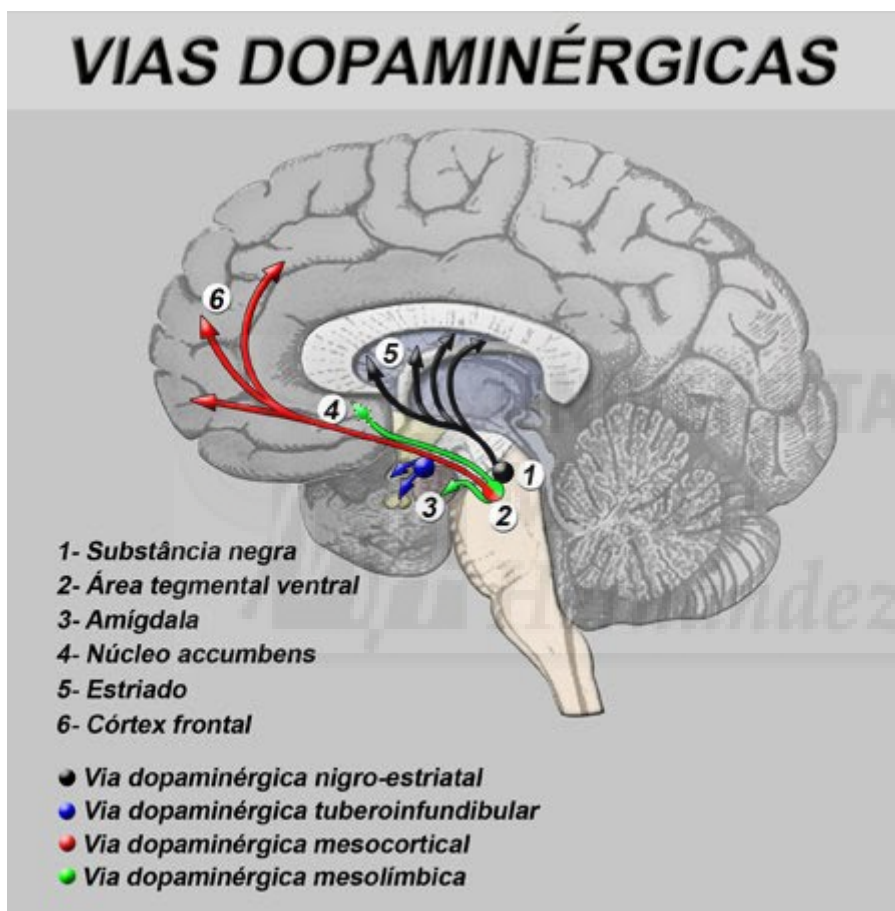
Los antipsicóticos típicos, o de primera generación, son fármacos que mejoran los síntomas positivos de la enfermedad (delirios y alucinaciones). Sus efectos adversos principales son los efectos extrapiramidales, pudiendo llegar en algunos casos a ser irreversibles, como es el caso por ejemplo de la discinesia tardía⁷².

Fueron los primeros fármacos eficaces, desarrollados a mitad del Siglo XX, para el tratamiento de los trastornos psicóticos y siguen teniendo su utilidad hoy en día en algunos casos determinados, pero las guías de práctica clínica los han relegado a un segundo plano, por los efectos secundarios comentados y el estigma que creaban al producir parkinsonismo⁷².

Lo que caracteriza a este grupo de fármacos es el bloqueo de los receptores D2 dopaminérgicos, se trata de un bloqueo no específico y generalizado en todas las vías dopaminérgicas (Figura 9). El bloqueo a nivel mesolímbico de

estos receptores es el responsable de la mejoría de la sintomatología psicótica positiva de la esquizofrenia (delirios y alucinaciones), pero el bloqueo en las otras vías (nigroestriada, mesocortical y tuberoinfundibular), es el causante de los efectos secundarios más frecuentes (efectos extrapiramidales, empeoramiento de sintomatología negativa y alteraciones hormonales como el aumento de prolactina)⁷².

Figura 9. Esquema vías dopaminérgicas



<http://slideplayer.com.br/slide/11736045/>

3.7.2. Antipsicóticos atípicos.

Los antipsicóticos atípicos o de segunda generación, desarrollados posteriormente, mejoran tanto los síntomas positivos, como los negativos. Los efectos extrapiramidales y la discinesia tardía se presentan con menor frecuencia que con los antipsicóticos típicos⁷².

La característica principal de este grupo de antipsicóticos es que presentan, además del bloqueo de los receptores D2, antagonismo sobre los receptores serotoninérgicos 2A (5HT2A), este antagonismo media la acción de la serotonina en la neurona dopaminérgica, regulando su acción, de esta forma, aunque existe un bloqueo a nivel mesolímbico (mejorando sintomatología positiva), por el antagonismo 5HT2A se libera dopamina en las otras vías, ésta compite con la medicación en los receptores D2, disminuyendo el bloqueo e impidiendo la aparición de efectos secundarios, principalmente de tipo extrapiramidal. Otra característica que presentan este tipo de fármacos, y que les confiere un beneficio a la hora de la presentación de efectos adversos, es la disociación rápida de los receptores D2, es decir, la unión a este tipo de receptores es rápidamente reversible y no continua como en el caso de los antipsicóticos convencionales, produciendo una acción de la dopamina más fisiológica y disminuyendo efectos secundarios ocasionados por un bloqueo persistente de los receptores⁷².

Sin embargo, los antipsicóticos de segunda generación no están exentos de inconvenientes, presentan otro tipo de efectos adversos, como la ganancia de peso y alteraciones metabólicas, como el incremento de la resistencia a la insulina, que se asocian a un incremento del riesgo cardiovascular. Diversos estudios han demostrado que los pacientes esquizofrénicos tratados con antipsicóticos atípicos o de segunda generación presentan mayor prevalencia de síndrome metabólico que la población general⁷³⁻⁷⁶.

Los posibles causas de estas complicaciones son varias, entre ellas se encuentran el bloqueo de receptores, principalmente de serotonina 2C (HTR2C) e histamina H1. Cuando éstos son bloqueados, se produce un aumento de apetito debido a la activación del centro del apetito hipotalámico. Secundariamente, al comer mayor cantidad, se produce un aumento de peso, que puede conllevar una obesidad que podría predisponer a otras patologías, como hipertrigliceridemia y diabetes mellitus, aumentando de esta forma el riesgo cardiovascular y disminuyendo con claridad la esperanza de vida de estos pacientes. Pero no sólo parecen

estar implicados en la ganancia ponderal, también parece que pueden producir una acción directa que eleva los triglicéridos en ayunas⁷⁷ y aumenta la resistencia a la insulina desde el inicio de su toma⁷⁸.

Este efecto no es producido por todos los antipsicóticos de igual manera, depende de la afinidad receptorial de cada fármaco. En la Tabla 5 podemos observar como los antipsicóticos que más se relacionan con el incremento de peso y el riesgo cardiovascular serían la clozapina y la olanzapina, por el contrario los que menos se asocian a estos efectos secundarios serían la ziprasidona y el aripiprazol⁷².

Tabla 5. Riesgo de ganancia ponderal y riesgo cardiovascular de los diferentes antipsicóticos atípicos.

Antipsicótico	Riesgo ganancia ponderal	Riesgo cardiometabólico
Clozapina	+++	Incrementa riesgo
Olanzapina	+++	Incrementa riesgo
Risperidona/paliperidona	++	Riesgo intermedio
Quetiapina	++	Incrementa riesgo
Ziprasidona	+/-	Riesgo bajo
Aripiprazol	+/-	Riesgo bajo
Amisulpride		Posiblemente bajo, no estudiado bien

+++;importante; ++:moderado; +/-: escaso o nulo. Adaptada de Stahl⁷².

El mecanismo de acción de los fármacos antipsicóticos está mediado sobre todo por el sistema neurotransmisor de dopamina. El bloqueo de los receptores de dopamina D2 en el estriado es el principal responsable de sus efectos, aunque los receptores D3, D4 y los sistemas serotoninérgicos y glutamatérgicos podrían también estar implicados en la acción farmacológica. A pesar de los avances en psicofarmacología muchos pacientes esquizofrénicos

abandonan o cambian de tratamiento antipsicótico debido a la falta de eficacia y/o a la aparición de efectos adversos⁷².

3.8. Farmacogenética.

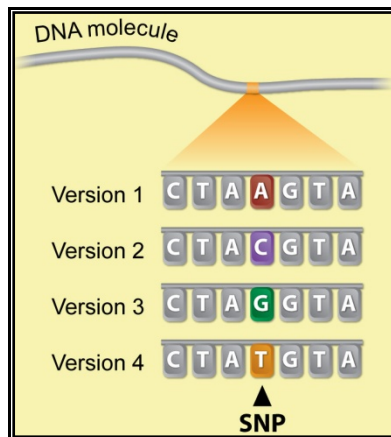
En los últimos años, gracias al conocimiento del genoma humano, se han abierto diversas vías de investigación para mejorar la seguridad de los fármacos utilizados, como por ejemplo la identificación de genes relacionados con la aparición de efectos secundarios⁷⁹, como es el caso de las mialgias producidas por las estatinas. También se está tratando de descubrir genes implicados en la eficacia de distintos medicamentos, y de esta forma detectar qué pacientes responderán a determinados fármacos, optimizando tanto los tiempos de respuesta, así como evitando la exposición a productos que pueden producir efectos secundarios y escasa respuesta a los pacientes. De esta forma podremos obtener una medicina más personalizada.

La farmacogenética se define por la Agencia Europea del Medicamento (EMA)⁸⁰ como el estudio en las variaciones genéticas de ADN que tiene relación con la respuesta a fármacos.

3.8.1. Concepto de polimorfismo de nucleótido único.

Los polimorfismos de nucleótido único (Single nucleotide polymorphisms, SNPs), son una variación en la secuencia de ADN que afecta a una sola base (adenina (A), timina (T), citosina (C) o guanina (G) de una secuencia del genoma⁸¹ (Figura 10).

Figura 10. Concepto de polimorfismo de nucleótido único.

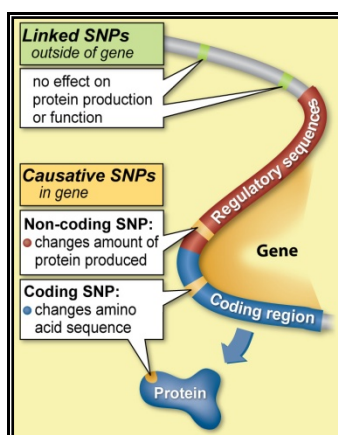


<http://learn.genetics.utah.edu/content/precision/snips/>

Estas variaciones deben darse en más de un 1% de la población, ya que si no se considerarían una mutación puntual. Son las variaciones más frecuentes en el genoma humano, produciéndose aproximadamente cada 300 nucleótidos, dando lugar a millones de combinaciones⁸². Estos cambios se pueden localizar en genes o en regiones codificadoras genéticas, dando lugar a cambios en aminoácidos que se traducen en proteínas diferentes, llegando incluso a provocar enfermedades, o alteraciones diversas como susceptibilidad diferente a ciertos fármacos, efectos adversos... También son de gran utilidad como marcadores biológicos, ayudando a identificar genes relacionados con patologías.

En ocasiones los SNPs no producen ningún cambio significativo, llamándose en este caso silentes (Figura 11). Por tanto nos podemos encontrar desde alteraciones en una sola base que se producen en regiones que no afectan a genes y no conllevan cambios, hasta cambios en regiones génicas, codificantes o no, que llegan a producir proteínas anómalas, generando alteraciones en su función, predisponiendo de esta forma a presentar patologías.

Figura 11. Diferentes lugares de afectación de los SNPs y su resultado.



<http://learn.genetics.utah.edu/content/precision/snips/>

3.8.2. Farmacogenética en Psiquiatría.

En el campo de la Psiquiatría también se han producido un número muy amplio de investigaciones, los hallazgos han permitido identificar genes relacionados con la eficacia y toxicidad de los antipsicóticos⁸³. Pero estos hallazgos, por el momento no han producido cambios en el manejo clínico de estas patologías, en parte porque es necesario profundizar más en el conocimiento de los genes implicados y en parte debido a la gran complejidad que presenta el cerebro humano, con múltiples interrelaciones entre neurotransmisores y receptores.

Uno de los mecanismos estudiados es el de los genes de los citocromos P450 (Tabla 6), cada fármaco es metabolizado por un citocromo y en función de la actividad de éste, sus parámetros farmacocinéticos pueden verse alterados. Presentan una gran variabilidad, dentro de ellos el citocromo CYP2D6 está implicado en el metabolismo de múltiples psicofármacos, presenta más de 100 variantes genéticas y en función de la combinación de los diferentes alelos presenta diversos grados de actividad enzimática, presentando cuatro fenotipos, metabolizadores lentos, intermedios, extensivos y ultrarrápidos. El 7-10% de la población caucásica es metabolizadora lenta y el 1-2% de la asiática⁸⁴, metabolizando más lentamente los fármacos y precisando dosis menores de medicación, en contraste con los metabolizadores ultrarrápidos (aproximadamente un 1% de la población) que precisarían dosis más altas.

Tabla 6. Principal vía implicada del citocromo P450 en el metabolismo de los antipsicóticos⁷²

Antipsicótico	Vía implicada del citocromo P450 en el metabolismo
Clozapina	CYP2A6
Haloperidol	CYP3A4, CYP2D6
Olanzapina	CYP1A2
Quetiapina	CYP3A4
Risperidona	CYP2D6
Ziprasidona	CYP3A4

Otra vía de investigación en farmacogenética son los genes relacionados con la variabilidad farmacodinámica. Se han estudiado genes de diferentes receptores implicados en la respuesta de los antipsicóticos en la esquizofrenia, como los genes de receptores de histamina, dopamina y serotonina.

En el caso de la eficacia de los antipsicóticos, en un metaanálisis sobre las variaciones del gen del receptor de dopamina D2, se observó una asociación con determinados polimorfismos y la eficacia de los antipsicóticos⁸⁵. El polimorfismo -141C Ins/Del de la región promotora DRD2, según este metaanálisis, puede ser importante para predecir la respuesta de la medicación antipsicótica.

Por otro lado se han estudiado varios polimorfismos el gen de receptor de serotonina 5-HT2A, éste se encuentra en la región cromosómica 13q14-21, entre ellos los más destacados serían His452Tyr y el 102C>T^{86,87} que se han relacionado con la respuesta a clozapina.

3.8.2.1. Gen del Receptor de Serotonina 2C.

En el caso de la ganancia de peso y el síndrome metabólico inducido por los antipsicóticos⁸⁸, uno de los determinantes genéticos potenciales, es la variación genética en el gen que codifica para el receptor de serotonina 2C (HTR2C), localizado en el cromosoma Xq23, ya que se han publicado trabajos que han demostrado que los ratones que carecen del gen HTR2C desarrollan trastornos hiperfágicos y los agonistas HTR2C reducen el apetito en humanos⁸⁹. El agonista selectivo del receptor HTR2C, lorcaserina, produjo una pérdida de peso significativa respecto a placebo, en pacientes que lo recibieron durante un año^{90,91}.

Los receptores de serotonina 5-HT_{2C} se encuentran distribuidos en múltiples áreas del cerebro como el estriado, la corteza prefrontal y el sistema límbico, juegan un papel importante en el funcionamiento ejecutivo, la memoria, el procesamiento emocional, el comportamiento alimentario y las funciones motoras. También juega un papel en la sensibilidad de la insulina y la homeostasis de la glucosa. Son receptores postsinápticos excitatorios asociados a proteína G.

Se han realizado varios trabajos estudiando diferentes polimorfismos del gen HTR2C y su influencia en la ganancia de peso y la diabetes tipo II⁹². Además se ha investigado la relación de algunos de estos polimorfismos y la ganancia de peso inducida por antipsicóticos, como el polimorfismo rs3813929 (-759 C/T), en diferentes estudios se ha hallado una asociación entre este polimorfismo y la ganancia de peso inducida por antipsicóticos⁹³⁻⁹⁸.

Aunque también se han publicado estudios en los que no se ha encontrado dicha asociación^{99,100}. La inclusión de diferentes poblaciones, con razas diversas, diferentes medicaciones y exposición a antipsicóticos podría explicar estas contradicciones. Además esta asociación tiene mayor importancia en las fases iniciales de la ganancia de peso en los pacientes que no han estado expuestos a medicación antipsicótica.

En una revisión se resumen evidencias a favor y en contra de los polimorfismos relacionados con la ganancia de peso inducida por antipsicóticos¹⁰¹. Los polimorfismos de la región promotora -697C/G, -997G/A, y el -1165 A/G han sido también relacionados como posibles predictores de la ganancia de peso mediada por antipsicóticos. Sin embargo, el polimorfismo exónico Cys23Ser no parece asociarse con el incremento de peso.

En un meta-análisis donde se revisaron varios polimorfismos implicados en la ganancia de peso del gen HTR2C¹⁰², se concluyó que los más relacionados eran los polimorfismos HTR2C -759C/T, el HTR2C rs1414334:C>G⁸² y posiblemente el -697G/C, jugando el alelo T del polimorfismo -759C/T un posible rol protector¹⁰³.

3.8.2.2. Polimorfismo rs1414334 del gen HTR2C C>G

Los estudios que han relacionado una asociación significativa entre el polimorfismo rs1414334 del gen HTR2C C>G y ganancia de peso o alteraciones metabólicas se han realizado en Holanda y han demostrado una asociación entre la presencia del alelo C en el polimorfismo rs1414334 del gen HTR2C y una mayor prevalencia de síndrome metabólico en pacientes esquizofrénicos tratados con antipsicóticos¹⁰⁴⁻¹⁰⁶.

En el primer estudio¹⁰⁴ se obtuvo una muestra de 112 pacientes esquizofrénicos que estaban recibiendo medicación con antipsicóticos, se encontró una fuerte asociación con una OR de 4.09, (IC 95%: 1.41-11.89).

Debido a estos resultados se realizó un segundo estudio¹⁰⁵ de replicación con una muestra de 164 pacientes en tratamiento con antipsicóticos, en esta ocasión los resultados no fueron estadísticamente significativos, pero se aproximaban a la significación con una OR de 2.35 (IC 95%: 0.96-5.77). Al agrupar los resultados de ambos estudios se vio una asociación clara en los

pacientes que recibían tratamiento con clozapina OR de 9.2 (IC 95%: 1.95-4.45) y con risperidona OR de 5.35 (IC 95%: 1.26-22.83).

En el tercer estudio¹⁰⁶, se empleó una metodología similar, incluyendo a pacientes mayores de edad, diagnosticados de esquizofrenia, trastorno esquizoafectivo o trastorno esquizofreniforme siguiendo los criterios DSM-IV⁸, y para el diagnóstico de síndrome metabólico se siguieron los criterios de la ATP IIIa mencionados anteriormente. Se recogieron las siguientes variables: edad, raza, sexo, diagnóstico, tipo de antipsicótico utilizado y medicaciones concomitantes relacionadas con variaciones del peso. La muestra total fue de 186 pacientes, un 35% cumplían criterios de síndrome metabólico y la prevalencia del alelo C fue del 19%. Se obtuvo una OR ajustada de 3.73 (IC 95%: 1.29-10.79). Analizando por separado ninguna de las variables implicadas en el diagnóstico del síndrome metabólico obtuvo asociación con el alelo C, pero tanto el colesterol HDL, como los triglicéridos estuvieron cerca (<0.10).

En estos estudios no se incluyeron como variables el tabaquismo, ni el ejercicio físico ni la dieta, factores que podrían tratarse de factores de confusión, al estar relacionados también con el desarrollo de síndrome metabólico.

3.9. Tabaco y genética.

Como se ha comentado anteriormente, el tabaco es un factor de riesgo relacionado con el aumento de eventos cardiovasculares, así como de aumento de mortalidad por enfermedades oncológicas.

En la dependencia a la nicotina se han implicado diversos genes, éstos estarían relacionados en diversas funciones que regularían su acción. Un ejemplo de ello son los estudios sobre genes reguladores de las enzimas encargadas de la eliminación de la nicotina. El metabolismo hepático principal de esta sustancia es realizado por el citocromo CYP2A6^{107,108}, seguido del citocromo CYP2B6¹⁰⁹. Según el grado de actividad de estos citocromos, la

nicotina permanece mayor o menor tiempo en el organismo, estando expuesto cada sujeto a un tiempo determinado a sus efectos en función de su carga genética.

Otros estudios se han centrado en las diferentes subunidades de los receptores nicotínicos. En el cerebro, la nicotina se une a los receptores nicotínicos de acetilcolina, esta unión produce la liberación de diversos neurotransmisores, como la serotonina, el GABA, la dopamina implicada en la adicción a la nicotina¹¹⁰ o el glutamato. La región 15q25 contiene diversos polimorfismos implicados en la síntesis de los receptores nicotínicos de acetilcolina que se han relacionado con la dependencia a nicotina¹¹¹.

Las variaciones genéticas de estos receptores también se han relacionado con la dependencia a alcohol y cocaína¹¹².

Por otro lado, como se ha mencionado anteriormente, en la dependencia a nicotina también intervienen otros neurotransmisores como la serotonina. En modelos animales se ha observado como el receptor HTR2C modula la adicción a la nicotina en ratones y por otra parte se ha determinado que la estimulación de los receptores HTR2C reduce la función de la dopamina a nivel mesolímbico¹¹³, disminuyendo los efectos estimulantes de la nicotina¹¹⁴.

3.10. Tabaco y esquizofrenia.

Se ha comentado como el aumento del síndrome metabólico, el uso de antipsicóticos atípicos y factores relacionados con el estilo de vida aumentan el riesgo cardiovascular. Dentro de los factores modificables de estilo de vida, el tabaco juega un papel fundamental en esta población. Los pacientes con esquizofrenia presentan el doble de probabilidad de fumar que la población general, siendo la prevalencia en España de fumadores entre pacientes del 54.4%¹¹⁵, el doble que en población española (26.4%)¹¹⁶.

El consumo de tabaco es un factor de riesgo para presentar eventos cardiovasculares que incrementan la mortalidad de los pacientes con esquizofrenia, así como la aparición de múltiples neoplasias. También se ha relacionado el tabaquismo y la esquizofrenia a nivel genético, compartiendo posibles genes de susceptibilidad que incrementarían el riesgo de ambas patologías^{117,118}.

Por todos estos motivos combatir la dependencia a la nicotina en los pacientes con enfermedad mental es fundamental, ya que es causa de múltiples problemas de salud y aumento de mortalidad¹¹⁹. Los programas de deshabituación tabáquica presentan tasas más altas de abandono entre la población de pacientes con enfermedad mental¹²⁰, conocer la genética de la dependencia a nicotina puede abrir nuevas vías de tratamiento en estos casos.

3.11. Departamento de Salud Elche Hospital General.

En el sureste de España se encuentra la Comunidad Valenciana, esta región presentaba en el año 2016 una población de 4,959,968¹²¹ habitantes. El Departamento de Salud de Elche-Hospital General¹²², se encuentra en la comarca del Baix Vinalopó, al sur de la Comunidad Valenciana, y da cobertura sanitaria a parte de la población de Elche y a la localidad de Santa Pola, con una población global de 163,576 habitantes. Se encuentra formado por seis zonas básicas de salud, cada una de ellas con su centro de salud de referencia.

En cuanto a los recursos propios de Salud Mental, a nivel sanitario, dispone de tres Unidades de Salud Mental de Adultos (Raval, Altabix y Santa Pola), una Unidad de Salud Mental Infanto-Juvenil (USMI Raval), un Hospital de Día y una Unidad de Hospitalización Psiquiátrica (UHP). La Unidad de Salud Mental Infanto-Juvenil y la de Hospitalización Psiquiátrica dan cobertura también al Departamento de Elche-Vinalopó, que cuenta con 159,000 habitantes, e incluye

a parte de la población de Elche, además de los municipios de Crevillente, Aspe, Hondón de las Nieves y Hondón de los Frailes.





4. JUSTIFICACIÓN





En los estudios realizados hasta el momento se ha encontrado una asociación entre la presencia del alelo C del polimorfismo rs1414334 del gen HTR2C y el síndrome metabólico en los pacientes que recibían tratamiento con antipsicóticos. Estos estudios han sido realizados todos en Holanda y como se ha comentado anteriormente no han contemplado variables importantes, como la dieta, la actividad física o el tabaquismo, que están relacionadas con el síndrome metabólico y el riesgo cardiovascular¹⁰⁴⁻¹⁰⁶. Por otro lado, ningún estudio realizado hasta el momento ha valorado la relación entre el alelo C del polimorfismo rs1414334 y el consumo de tabaco, aunque los receptores de serotonina se han implicado en la dependencia a la nicotina en modelos animales¹¹³⁻¹¹⁴.





5.HIPÓTESIS





Nos planteamos como hipótesis de nuestra investigación que el alelo C del polimorfismo rs1414334 se asocia a mayor prevalencia de síndrome metabólico en pacientes que están recibiendo tratamiento con antipsicóticos atípicos, así como a mayor riesgo cardiovascular.

Por otro lado también nos planteamos que la presencia del alelo C, en el polimorfismo rs1414334 del gen HTR2C, se asocia con una mayor prevalencia de consumo de tabaco, medido en paquetes/año, en los pacientes que reciben tratamiento con antipsicóticos atípicos.





6. OBJETIVOS





6.1. Objetivo principal

- Analizar si la presencia del alelo C en el polimorfismo rs1414334 del gen HTR2C se asocia con una mayor prevalencia de síndrome metabólico en nuestra población de pacientes tratados con antipsicóticos atípicos.
- Analizar si la presencia del alelo C en el polimorfismo rs1414334 del gen HTR2C se asocia con una mayor prevalencia de consumo de tabaco, medido en paquetes/año, en nuestra población de pacientes tratados con antipsicóticos atípicos.

6.2. Objetivos secundarios

- Estimar la prevalencia de síndrome metabólico en nuestra población de pacientes tratados.
- Estimar la prevalencia de cada uno de los factores de riesgo cardiovascular individualmente y su asociación con la variante polimórfica en el gen HTR2C en nuestra población de pacientes.
- Estimar la prevalencia del alelo C del polimorfismo rs1414334 del gen HTR2C en nuestra población de pacientes.



7.MATERIAL Y MÉTODOS





Población de estudio

El estudio fue realizado en el Departamento 20 de Salud de la Comunidad Valenciana (Elche-Hospital General), situado en una región mediterránea del sureste de España. El servicio de Salud Mental da cobertura sanitaria a parte de la población de Elche y a la localidad de Santa Pola, con una población global de alrededor de 325,000 habitantes, siendo casi la totalidad de la misma de raza caucásica. El sistema sanitario en esta región es libre, gratuito y universal, incluyendo el servicio de salud mental.

Diseño del estudio y participantes

Estudio observacional transversal desarrollado en las Unidades de Atención Especializada de Psiquiatría del Departamento de Salud 20 de la Comunidad Valenciana (Elche-Hospital General).

Para ello se seleccionaron consecutivamente a todos los pacientes ingresados y de Consultas Externas de Psiquiatría del Departamento 20 que cumplieran los siguientes criterios de selección, entre los meses de diciembre de 2012 y junio de 2013:

- Pacientes mayores de 18 años.
- Diagnosticados de esquizofrenia, trastorno esquizofreniforme, trastorno esquizoafectivo u otros trastornos de tipo psicótico, así como trastorno bipolar (según el DSM-IV⁸).
- Que en su tratamiento llevaran de forma continua medicación con antipsicóticos atípicos (clozapina, olanzapina, risperidona, quetiapina, aripiprazol, ziprasidona, amisulpride, asenapina y paliperidona).
- El tratamiento con antipsicóticos atípicos tenía que haber sido iniciado al menos 3 meses antes de la recogida de datos.

El estudio fue aprobado por la Comisión de Investigación y el Comité Ético de Investigación Clínica del Hospital General Universitario de Elche, el 11 de diciembre de 2012.

Todos los pacientes fueron adecuadamente informados sobre el estudio y, en caso de aceptar participar en éste, firmaron un consentimiento antes de su inclusión.

Los datos de los pacientes fueron recogidos de forma consecutiva en soporte escrito y fueron informatizados. Los datos fueron tratados conforme a la Ley de Protección de Datos LO 15/99, de 13 de diciembre, de protección de carácter personal. Para ello se utilizó una base de datos en la que los pacientes se codificaron de modo que no se identificaban las variables recogidas con los individuos participantes.

Variables y medidas

A todos los pacientes seleccionados se les realizó una entrevista para cumplimentar la hoja de recogida de datos. Además se realizó una extracción sanguínea para determinar los valores analíticos necesarios.

Las variables recogidas se enumeran a continuación:

- Diagnóstico de síndrome metabólico, siguiendo la definición de la NCEP: ATP IIIa (National Cholesterol Education Program's Adult Treatment panel III)⁴⁰. Los pacientes fueron diagnosticados de síndrome metabólico si presentaban tres o más de los siguientes cinco criterios metabólicos: circunferencia de cintura ≥ 102 cm en hombres o ≥ 88 cm en mujeres, triglicéridos ≥ 150 mg/dL (1.7 mmol/L) o uso de fármacos hipolipemiantes, colesterol HDL < 40 mg/dL (1.03 mmol/L) en hombres o < 50 mg/dL (1.3 mmol/L) en mujeres, presión arterial $\geq 130/85$ mmHg o tratamiento con fármacos antihipertensivos en paciente con historia de hipertensión y, finalmente, glucosa en ayunas ≥ 100 mg/dL o tratamiento con antidiabéticos. Todos los parámetros de los criterios de síndrome metabólico fueron determinados siguiendo las indicaciones de las guías clínicas apropiadas: la circunferencia abdominal, los valores analíticos

de triglicéridos, colesterol HDL y glucosa en ayunas, así como la presión arterial¹²³⁻¹²⁶.

- Se determinó el alelo del polimorfismo rs1414334 del gen HTRC2 a todos los pacientes. La muestra de ADN fue extraída mediante un tubo de EDTA usando el sistema semiautomático QIAcube (Qiagen, Hilden, Germany). El polimorfismo rs1414334 C/G fue analizado utilizando PCR en tiempo real mediante un assay pre-desarrollado (C_7455701_10, Applied Biosystems, Madrid, Spain) para la discriminación alélica en un sistema de PCR en tiempo real 7300 (Applied Biosystems). La reacción fue realizada con un TaqMan genotyping PCR master mix (Applied Biosystems), de acuerdo con los protocolos facilitados por Applied Biosystems.
- Consumo de tabaco, valorado en paquetes-año. Esta fórmula consiste en multiplicar el número de cigarrillos fumados en media al día por el número de años que el paciente ha fumado, y dividir este resultado entre 20 (número de cigarrillos presenten en una cajetilla).
- Edad (años).
- Género.
- Diagnóstico psiquiátrico (según criterios DSM-IV⁸). Esta variable fue dicotomizada en esquizofrenia sí y esquizofrenia no, por ser el diagnóstico más prevalente.
- Tiempo transcurrido desde el diagnóstico de la enfermedad (años).
- Tratamiento antipsicótico actual y pauta posológica (clasificándose los antipsicóticos en perfil metabólico favorable o desfavorable en función del riesgo que presenta cada uno de ellos de incrementar la presencia de factores de riesgo cardiovascular, asociados a su uso, según la bibliografía existente^{72,123}. Dentro de los de perfil metabólico desfavorable incluiríamos la olanzapina y la clozapina y con un perfil favorable se encontraría la ziprasidona o el aripiprazol).
- Tiempo transcurrido desde el inicio del tratamiento (años).
- Uso de tratamiento antidepresivo.
- Uso de tratamiento basado en estabilizadores del estado de ánimo.

- Hábitos dietéticos. La escala sobre la dieta se codificó en función del consumo de los alimentos (fruta, carne, huevos, pescado, pasta, arroz y patatas, pan y cereales, verduras, legumbres, embutido, productos lácteos y dulces): 0 si diariamente, 1 si tres o más veces por semana, 2 si una o dos veces por semana, 3 si al menos una vez por semana y 4 si nunca o casi nunca.
- Actividad física. Se recogieron: las horas habituales de sueño, la actividad física en el tiempo libre y en la actividad habitual (en casa y en el trabajo). La actividad física practicada regularmente fue validada con una escala donde: 0 equivale a sentado, 1 de pie, 2 andando o con desplazamientos, 3 gran esfuerzo físico. La actividad física practicada durante el tiempo libre fue medida con: 0 si no hacía actividad física, 1 si al menos una vez al mes, 2 si una o varias veces al mes y 3 si una o más veces por semana.
- El riesgo cardiovascular se calculó utilizando el SCORE⁶², para su cálculo se tiene en cuenta la presión arterial sistólica, edad, sexo, índice aterogénico (colesterol total=colesterol HDL) y tabaco como variable binaria (fumador/no fumador). Para ello también se recogió el colesterol total de los pacientes (mg/dL).

Para determinar si el paciente estaba o no en tratamiento con alguno de los siguientes fármacos: hipolipemiantes, antihipertensivos, antidiabéticos orales o insulina, se consultó el historial farmacoterapéutico mediante la aplicación Abucasis, así como para especificar los fármacos concomitantes que utilizaba. Las preguntas utilizadas para evaluar los hábitos dietéticos, la actividad física y el consumo de tabaco y alcohol fueron extraídas de la Encuesta Nacional de Salud y de la Encuesta Europea de Salud¹²⁴⁻¹²⁵.

Para el primer objetivo, la variable principal fue el diagnóstico de síndrome metabólico y las variables secundarias fueron: la edad, sexo, diagnóstico, años con el diagnóstico, tratamiento antipsicótico actual y duración del tratamiento con antipsicóticos, uso de antidepresivos, uso de estabilizadores del estado de ánimo, número de paquetes/año de tabaco, número de horas de sueño,

actividad física en tiempo libre y en actividad habitual y hábitos dietéticos. Así como la determinación del polimorfismo rs1414334 C/G del gen HTR2C.

En el segundo objetivo la variable principal fue la presencia del alelo C en el polimorfismo rs1414334 del gen HTR2C. Las variables secundarias utilizadas fueron: edad, sexo, diagnóstico, años desde el diagnóstico del trastorno, número de paquetes-año, criterios del síndrome metabólico (obesidad abdominal, hipertrigliceridemia, hipertensión arterial, colesterol HDL anormal e insulinoresistencia) y SCORE.

Tamaño muestral

Para el objetivo 1 se calculó, previamente al inicio del estudio, el tamaño muestral necesario para establecer una asociación entre un factor de exposición y una enfermedad, es decir, si una odds ratio (OR) es diferente de 1. Para este cálculo se asumió una prevalencia del alelo C del 32% en los casos y un 13% de los controles, estos datos se asumieron por los datos obtenidos en los estudios previos realizados en Holanda¹⁰²⁻¹⁰⁴, una relación de control/caso de 2¹⁰⁴, un error de tipo I del 5% y una potencia del contraste del 80%. Con estos parámetros, el tamaño muestral fue de 162 pacientes.

En el objetivo 2, dado que no se realizó un cálculo de tamaño de muestra *a priori*, calculamos la potencia estadística que ofrece la muestra recogida en el periodo del estudio: 166 pacientes, de los cuales 33 tenían el alelo C del polimorfismo estudiado. Con el objetivo de estimar un área bajo la curva ROC (ABC) diferente de 0.5, asumiendo un ABC de 0.70 y un nivel de confianza del 95%, se obtuvo una potencia del 94.43%

Métodos estadísticos

Se describieron las variables cualitativas mediante frecuencias absolutas y relativas, y las cuantitativas empleando medias y desviaciones estándar. Todos los análisis se realizaron con una significancia del 5% y para cada parámetro relevante se calculó su intervalo de confianza asociado (CI). El paquete estadístico utilizado ha sido el IBM SPSS Statistics 19 y R 2.13.2.

En el primer objetivo, dado que tuvimos 68 eventos (síndrome metabólico), el modelo sólo podía contener un máximo de 6 variables explicativas (uno por cada 10 eventos). Como se disponía de un total de 25 variables, para determinar cuáles serían introducidas en el modelo, primero comparamos proporciones y medias entre el síndrome metabólico (sí y no) mediante la prueba de la Chi-cuadrado y el t-test, y luego se seleccionaron las variables con el menor valor de p. Así se obtuvieron las OR ajustadas. La bondad de ajuste del modelo final fue evaluada por el likelihood ratio test.

Dado que el gen HTR2C está ligado al cromosoma X, todos los análisis se llevaron a cabo para hombres y mujeres por separado. Esto es importante porque las mujeres se encuentran en una situación muy diferente a los hombres. Las mujeres pueden ser heterocigotas, mientras que los hombres no, lo que crea un escenario completamente diferente.

Respecto al segundo objetivo, se calcularon las OR crudas para determinar posibles asociaciones de las variables secundarias con nuestra variable principal. Para obtener las ORs ajustadas, se construyó un modelo de regresión logística binaria por pasos, teniendo en cuenta que sólo podíamos introducir un máximo de 3 variables en el mismo (una por cada 10 eventos). Los pasos consistieron en obtener todas las combinaciones posibles de variables explicativas (231) y calcular el ABC del modelo resultante con dicha combinación, quedándonos con la combinación que tuviera una mayor ABC (modelo con mayor poder discriminatorio).

8.RESULTADOS





Objetivo 1

Entre los que presentaban el alelo C del polimorfismo rs1414334 la prevalencia de síndrome metabólico fue del 30.3%, un 35.7% en hombres y un 26.3% en mujeres. No hubo diferencias estadísticamente significativas entre el polimorfismo y el síndrome metabólico, tanto de forma global como por sexo. ($0.164 < p\text{-valor} < 0.430$) (Tablas 8-10).

Las características descriptivas y analíticas de la muestra global aparecen en la Tabla 7. Destacar la prevalencia del alelo C del polimorfismo en el 19.9% de los sujetos. El diagnóstico de esquizofrenia se encontraba en el 55.4% de los casos. En la muestra estudiada hubo una alta proporción de uso de antipsicóticos con un perfil metabólico desfavorable (82.5%) y la duración media de la enfermedad es cercana a los 15 años. Respecto a las diferencias entre el síndrome metabólico en nuestras variables secundarias, encontramos diferencias estadísticamente significativas en las siguientes variables ($p < 0.05$): edad avanzada ($p = 0.038$) y uso de antidepresivos ($p = 0.044$), al estudiar la muestra global, es decir, sin diferenciar por género. El alelo C del polimorfismo rs1414334 no mostró diferencias ($p = 0.164$). Cuando analizamos los factores asociados con el síndrome metabólico, las variables no fueron estadísticamente significativas, incluyendo el alelo C del polimorfismo ($p = 0.062$) (dirección contraria a lo previsto).

Al examinar los resultados en función del sexo, en los hombres (Tabla 8), sólo hubo diferencias entre la edad avanzada y la prevalencia de síndrome metabólico ($p = 0.011$). Por otro lado, el modelo de regresión logística, sólo mostró un factor asociado estadísticamente significativo (edad avanzada), y respecto al alelo C del polimorfismo se obtuvo la misma asociación que la muestra total (inversa y no significativa, $p = 0.141$). Por último, en el caso de las mujeres (Tabla 9), no hubo diferencias en el análisis bivalente (Test Chi-cuadrado y t-test), no se identificaron factores asociados estadísticamente significativos, y el estudio del polimorfismo obtuvo los mismos resultados que en la muestra total (inversa y no significativa, $p = 0.318$).

Tabla 7. Factores asociados con el síndrome metabólico en pacientes diagnosticados con trastornos psiquiátricos en una región española: muestra total.

Variable	Total n=166 n(%) / x±s	Con SM n=68(41.0%) n(%) / x±s	p- valor	OR Aj. (IC 95%)	p- valor
Alelo rs1414334:					
C	33(19.9)	10(30.3)	0.164	0.42(0.17-1.04)	0.062
G	133(80.1)	58(43.6)		1	
Sexo:					
Varón	99(59.6)	45(45.5)	0.153	N/M	N/M
Mujer	67(40.4)	23(34.3)			
Edad (años)	43.1±11.5	45.3±11.0	0.038	1.03(0.99-1.06)	0.158
Esquizofrenia:					
Sí	92(55.4)	41(44.6)	0.293	N/M	N/M
No	74(44.6)	27(36.5)			
Años con el trastorno	14.9±9.6	16.4±9.0	0.099	1.01(0.97-1.05)	0.654
Años con tratamiento actual	5.3±4.5	5.0±4.7	0.594	N/M	N/M
Terapia con perfil metabólico favorable:					
Sí	49(29.5)	19(38.8)	0.711	N/M	N/M
No	117(70.5)	49(41.9)			
Terapia con perfil metabólico desfavorable:					
Sí	137(82.5)	56(40.9)	0.960	N/M	N/M
No	29(17.5)	12(41.4)			
Antidepresivos:					
Sí	47(28.3)	25(53.2)	0.044	2.12(1.00-4.49)	0.051
No	119(71.7)	43(36.1)		1	
Estabilizadores del ánimo:					
Sí	37(22.3)	17(45.9)	0.485	N/M	N/M
No	37(22.3)	51(39.5)			
Número de paquetes-año	11.6±17.5	14.8±22.3	0.073	1.02(1.00-1.04)	0.055
Horas de sueño	8.9±1.9	8.9±1.9	0.841	N/M	N/M
Actividad física en el trabajo y en domicilio	0.9±0.8	0.8±0.8	0.116	0.80(0.52-1.21)	0.286
Actividad física en tiempo libre	1.1±1.2	1.0±1.2	0.222	N/M	N/M
Fruta	1.1±1.2	1.2±1.3	0.469	N/M	N/M
Carne	1.1±0.9	1.0±0.8	0.203	N/M	N/M
Huevos	1.8±0.8	1.7±0.8	0.336	N/M	N/M
Pescado	2.0±0.9	2.0±0.9	0.398	N/M	N/M
Pasta, arroz y patatas	1.1±0.9	1.1±0.9	0.714	N/M	N/M
Pan y cereales	0.5±0.9	0.4±0.9	0.294	N/M	N/M
Verduras	1.1±1.2	1.3±1.2	0.137	N/M	N/M
Legumbres	1.8±0.9	1.8±1.0	0.643	N/M	N/M
Embutidos	2.1±1.3	2.0±1.3	0.539	N/M	N/M
Lácteos	0.7±1.0	0.6±1.0	0.622	N/M	N/M
Dulces	2.1±1.4	2.1±1.4	0.913	N/M	N/M

Abreviaturas: n(%): frecuencia absoluta (frecuencia relativa); x±s: media ± desviación estándar; SM: síndrome metabólico. OR Aj.: Odds Ratio ajustada; IC: intervalo de confianza; N/M: no aplicable en el modelo.

Bondad de ajuste del modelo multivariante: $\chi^2=16.96$, $p=0.009$.

La actividad física practicada regularmente fue validada con una escala donde: 0 equivale a sentado, 1 de pie, 2 andando o con desplazamientos, 3 gran esfuerzo físico. La actividad física practicada durante el tiempo libre fue medida con: 0 si no hacía actividad física, 1 si al menos una vez al mes, 2 si una o varias veces al mes y 3 si una o más veces por semana. La escala sobre la dieta se codificó en función del consumo de los alimentos: 0 si diariamente, 1 si tres o más veces por semana, 2 si una o dos veces por semana, 3 si al menos una vez por semana y 4 si nunca o casi nunca.

Tabla 8. Factores asociados con el síndrome metabólico en pacientes diagnosticados con trastornos psiquiátricos en una región española: hombres.

Variable	Total n=99 n(%) / x±s	Con SM n=45(45.5%) n(%) / x±s	p- valor	OR Aj. (IC 95%)	p- valor
Alelo rs1414334:					
C	14(14.1)	5(35.7)	0.430	0.35(0.09-1.42)	0.141
G	85(85.9)	40(47.1)		1	
Edad (años)	39.9±8.9	42.4±8.8	0.011	1.06(1.00-1.12)	0.036
Esquizofrenia:					
Sí	62(62.6)	30(48.4)	0.448	N/M	N/M
No	37(37.4)	15(40.5)			
Años con el trastorno	14.5±8.0	15.8±7.9	0.166	N/M	N/M
Años con tratamiento actual	5.4±4.6	5.2±4.9	0.635	N/M	N/M
Terapia con perfil metabólico favorable:					
Sí	27(27.3)	11(40.7)	0.564	N/M	N/M
No	72(72.7)	34(47.2)			
Terapia con perfil metabólico desfavorable:					
Sí	83(83.8)	39(47.0)	0.485	N/M	N/M
No	16(16.2)	6(37.5)			
Antidepresivos:					
Sí	22(22.2)	13(59.1)	0.145	N/M	N/M
No	77(77.8)	32(41.6)			
Estabilizadores del ánimo:					
Sí	25(25.3)	15(60.0)	0.091	2.16(0.79-5.91)	0.134
No	74(74.7)	30(40.5)		1	
Número de paquetes-año	13.9±19.9	17.6±25.3	0.119	1.01(0.99-1.04)	0.418
Horas de sueño	8.9±2.1	8.7±2.1	0.432	N/M	N/M
Actividad física en el trabajo y en domicilio	0.9±0.9	0.8±0.8	0.140	N/M	N/M
Actividad física en tiempo libre	1.1±1.2	1.0±1.2	0.483	N/M	N/M
Fruta	1.3±1.2	1.4±1.3	0.231	N/M	N/M
Carne	1.0±0.8	0.9±0.7	0.488	N/M	N/M
Huevos	1.7±0.9	1.5±0.9	0.122	N/M	N/M
Pescado	2.0±0.9	2.1±1.0	0.451	N/M	N/M
Pasta, arroz y patatas	1.1±0.9	1.1±0.9	0.685	N/M	N/M
Pan y cereales	0.4±0.8	0.3±0.8	0.287	N/M	N/M
Verduras	1.4±1.2	1.5±1.2	0.374	N/M	N/M
Legumbres	1.9±0.9	1.9±1.0	0.448	N/M	N/M
Embutidos	2.0±1.2	1.9±1.3	0.636	N/M	N/M
Lácteos	0.7±1.0	0.7±1.0	0.805	N/M	N/M
Dulces	2.0±1.4	1.9±1.4	0.553	N/M	N/M

Abreviaturas: n(%): frecuencia absoluta (frecuencia relativa); x±s: media ± desviación estándar; SM: síndrome metabólico. OR Aj.: Odds Ratio ajustada; IC: intervalo de confianza; N/M: no aplicable en el modelo.

Bondad de ajuste del modelo multivariante: $\chi^2=10.96$, $p=0.027$.

La actividad física practicada regularmente fue validada con una escala donde: 0 equivale a sentado, 1 de pie, 2 andando o con desplazamientos, 3 gran esfuerzo físico. La actividad física practicada durante el tiempo libre fue medida con: 0 si no hacía actividad física, 1 si al menos una vez al mes, 2 si una o varias veces al mes y 3 si una o más veces por semana. La escala sobre la dieta se codificó en función del consumo de los alimentos: 0 si diariamente, 1 si tres o más veces por semana, 2 si una o dos veces por semana, 3 si al menos una vez por semana y 4 si nunca o casi nunca.

Tabla 9. Factores asociados con el síndrome metabólico en pacientes diagnosticados con trastornos psiquiátricos en una región española: mujeres.

Variable	Total n=67 n(%) / x±s	Con SM n=23(35.4%) n(%) / x±s	p- valor	OR Aj. (IC 95%)	p- valor
rs1414334 allele:					
C	19(28.4)	5(26.3)	0.385	0.54(0.16-1.82)	0.318
G	48(71.6)	18(37.5)		1	
Edad (años)	47.7±13.3	51.0±12.8	0.148	N/M	N/M
Esquizofrenia:					
Si	30(44.8)	11(36.7)	0.717	N/M	N/M
No	37(55.2)	12(32.4)			
Años con el trastorno	15.4±11.6	17.6±10.9	0.269	N/M	N/M
Años con tratamiento actual	5.1±4.3	4.8±4.4	0.735	N/M	N/M
Terapia con perfil metabólico favorable:					
Si	22(32.8)	8(36.4)	0.806	N/M	N/M
No	45(67.2)	15(33.3)			
Terapia con perfil metabólico desfavorable:					
Si	54(80.6)	17(31.5)	0.344	N/M	N/M
No	13(19.4)	6(46.2)			
Antidepresivos:					
Si	25(37.3)	12(48.0)	0.069	2.74(0.95-7.90)	0.063
No	42(62.7)	11(26.2)		1	
Estabilizadores del ánimo:					
Si	12(17.9)	2(16.7)	0.195	N/M	N/M
No	55(82.1)	21(38.2)			
Número de paquetes-año	8.2±12.6	9.6±14.3	0.517	N/M	N/M
Horas de sueño	8.9±1.6	9.2±1.5	0.348	N/M	N/M
Actividad física en el trabajo y en domicilio	1.0±0.8	1.0±0.8	0.648	N/M	N/M
Actividad física en tiempo libre	1.1±1.1	0.9±1.1	0.261	N/M	N/M
Fruta	0.9±1.1	0.9±1.2	0.732	N/M	N/M
Carne	1.2±1.0	1.2±0.9	0.958	N/M	N/M
Huevos	1.9±0.8	2.0±0.7	0.419	N/M	N/M
Pescado	2.0±0.8	2.0±0.7	0.733	N/M	N/M
Pasta, arroz y patatas	1.2±0.9	1.0±0.9	0.363	N/M	N/M
Pan y cereales	0.7±1.1	0.6±1.1	0.834	N/M	N/M
Verduras	0.7±1.0	0.9±1.1	0.454	N/M	N/M
Legumbres	1.7±0.9	1.6±0.8	0.647	N/M	N/M
Embutidos	2.3±1.4	2.3±1.4	0.891	N/M	N/M
Lácteos	0.7±1.1	0.6±1.1	0.617	N/M	N/M
Dulces	2.2±1.5	2.4±1.4	0.493	N/M	N/M

Abreviaturas: n(%): frecuencia absoluta (frecuencia relativa); x±s: media ± desviación estándar; SM: síndrome metabólico. OR Aj.: Odds Ratio ajustada; IC: intervalo de confianza; N/M: no aplicable en el modelo.

Bondad de ajuste del modelo multivariante: $\chi^2=4.31$, $p=0.116$.

La actividad física practicada regularmente fue validada con una escala donde: 0 equivale a sentado, 1 de pie, 2 andando o con desplazamientos, 3 gran esfuerzo físico. La actividad física practicada durante el tiempo libre fue medida con: 0 si no hacía actividad física, 1 si al menos una vez al mes, 2 si una o varias veces al mes y 3 si una o más veces por semana. La escala sobre la dieta se codificó en función del consumo de los alimentos: 0 si diariamente, 1 si tres o más veces por semana, 2 si una o dos veces por semana, 3 si al menos una vez por semana y 4 si nunca o casi nunca.

Objetivo 2

De un total de 166 pacientes tratados con antipsicóticos atípicos, 33 presentaron el alelo C del polimorfismo analizado (19.9%, 95% CI: 13.8-26.0%). En la Tabla 10 observamos las características descriptivas y analíticas de nuestra muestra de pacientes. En ella destacamos una edad media de 43.1 años, un 55.4% de esquizofrenia y una media de años con el diagnóstico principal de 14.9 años. Por otro lado, el consumo de tabaco se situó en 11.6 paquetes-año en media. Finalmente, en lo referente a los criterios de síndrome metabólico, éstos fueron muy prevalentes (obesidad abdominal, 66.3%; hipertrigliceridemia, 38.6%; hipertensión, 34.9%; c-HDL anormal, 33.1%; insulinoresistencia, 18.7%).

Cuando valoramos factores asociados de forma univariante (Tabla 10) observamos una asociación estadísticamente significativa ($p < 0.05$) del alelo C del polimorfismo analizado con ser mujer y mayor consumo tabáquico, mientras que quedó cerca de la significancia estadística ($0.05 < p < 0.10$) no tener esquizofrenia. Si realizamos un ajuste con la mejor combinación de factores ($ABC=0.706$), obtenemos que un mayor consumo tabáquico, ser mujer y no tener obesidad abdominal se asoció con el alelo analizado. El modelo que incluyó estos factores fue muy significativo ($p=0.002$).

En la Figura 12 observamos las probabilidades pronosticadas de presencia del alelo C de nuestro polimorfismo. En ella se aprecia que dichas probabilidades aumentan conforme el paciente ha experimentado un consumo tabáquico mayor. Por otra parte, ser mujer y no tener obesidad abdominal mostraron mayor probabilidad de tener este alelo.

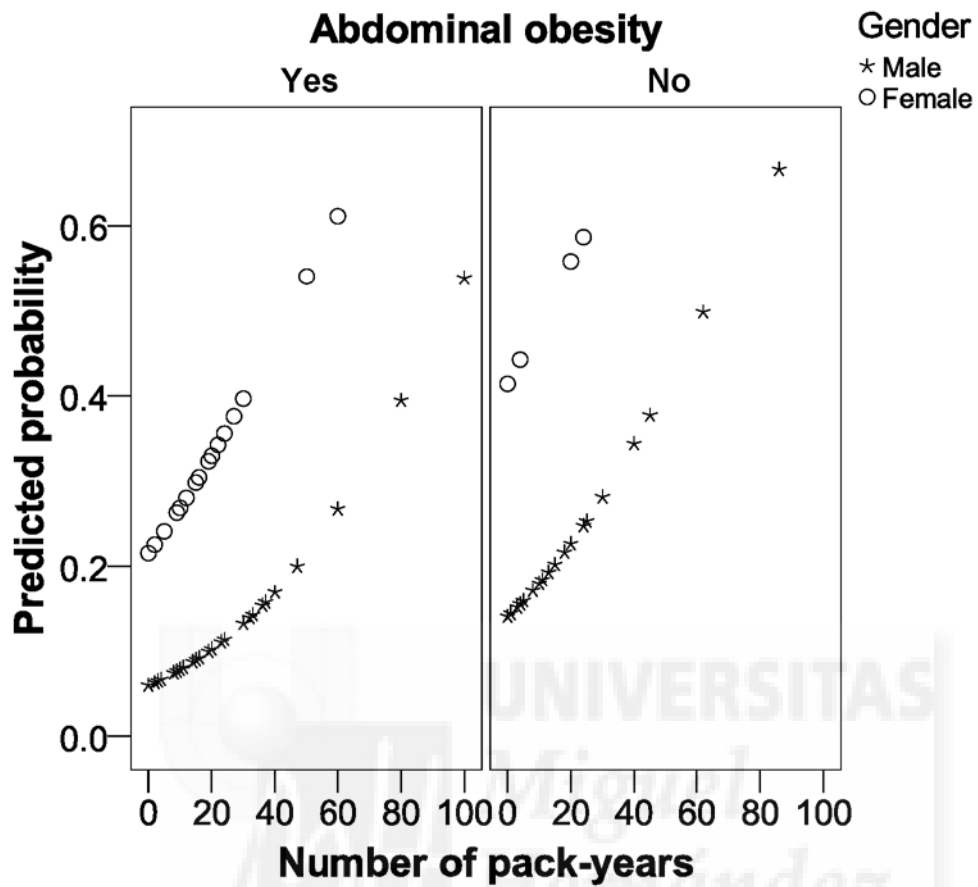
Tabla 10: Características descriptivas y analíticas de los pacientes diagnosticados de un trastorno psiquiátrico, en tratamiento con antipsicóticos atípicos, en una región española: análisis del polimorfismo rs1414334 C, del gen *HTR2C*.

Variable	Total n=166 n(%) / $\bar{x} \pm s$	OR (95% IC)	p-valor	OR Aj. (IC 95%)	p-valor
Edad (años)	43.1 \pm 11.5	1.02(0.98-1.05)	0.318	N/M	N/M
Sexo, femenino	67(40.4)	2.40(1.11-5.22)	0.027	4.31(1.67-11.17)	0.003
Esquizofrenia	92(55.4)	0.52(0.24-1.12)	0.094	N/M	N/M
Años con el trastorno	14.9 \pm 9.6	0.99(0.95-1.03)	0.486	N/M	N/M
Número de años-paquete	11.6 \pm 17.5	1.02(1.00-1.04)	0.057	1.03(1.01-1.05)	0.008
Obesidad abdominal ^a	110(66.3)	0.70(0.31-1.58)	0.399	0.39(0.15-1.01)	0.053
Hipertrigliceridemia ^a	64(38.6)	0.53(0.23-1.23)	0.130	N/M	N/M
Hipertensión arterial ^a	58(34.9)	0.76(0.33-1.73)	0.511	N/M	N/M
c-HDL anormal ^a	55(33.1)	0.85(0.37-1.94)	0.698	N/M	N/M
Resistencia Insulina ^a	31(18.7)	0.54(0.18-1.67)	0.261	N/M	N/M
SCORE (%)	0.80 \pm 1.51	1.20(0.96-1.50)	0.107	N/M	N/M

Abreviaturas: n(%): frecuencia absoluta (frecuencia relativa); $\bar{x} \pm s$: media \pm desviación estándar; OR Aj.: odds ratio ajustada; OR: odds ratio; IC: intervalo de confianza; N/M: no aplicable en el modelo. Bondad de ajuste del modelo multivariante: $X^2=14.80$, $p=0.002$; área bajo la curva ROC=0.706 (IC 95%: 0.603-0.810, $p<0.001$).

^a Criterios para el diagnóstico Clínico de Síndrome Metabólico (ATP III).

Figura 12: Predicción de probabilidades de la presencia del alelo C del polimorfismo rs1414334 del gen *HTR2C* de acuerdo a las variables específicas del modelo multivariante.



Nota. Sexo: *Hombres; oMujeres.

Bondad de ajuste: $p=0.002$.



9. DISCUSIÓN





Resumen

En este trabajo hemos estudiado la relación del síndrome metabólico con diferentes variables que se relacionan con su aparición, así como los factores relacionados con la presencia del alelo C del polimorfismo rs1414334 del gen HTR2C. Para el primer objetivo no se encontró asociación estadísticamente significativa entre la presencia del alelo C del polimorfismo rs1414334 del gen HTR2C y el síndrome metabólico. Además, la asociación encontrada fue inversa, es decir, los pacientes con el alelo C del polimorfismo tenían menor proporción de síndrome metabólico. Por otro lado, para el segundo objetivo se estudió la asociación entre el consumo tabáquico medido en paquetes-año y la presencia del alelo C del polimorfismo rs1414334 del gen HTR2C. Dicha asociación fue directa, es decir, a mayor consumo de tabaco por parte del paciente, mayor probabilidad de presentar este alelo. Por otra parte, se obtuvo que ser mujer y no tener obesidad abdominal se asoció con tener el alelo analizado.

Fortalezas y limitaciones

La fortaleza principal del estudio para el primer objetivo es que se aporta mayor conocimiento a la asociación entre el polimorfismo analizado y el síndrome metabólico. Por otra parte, se tuvieron en cuenta todas las variables que el grupo holandés no analizó en sus estudios, como son la actividad física, la dieta y el tabaquismo¹⁰²⁻¹⁰⁴. Con respecto a los sesgos, para minimizar el de información, se tomaron todas las medidas en contacto directo con el paciente y siguiendo las guías clínicas vigentes. Para minimizar el sesgo de selección se tomaron datos de todos los pacientes que acudieron durante un periodo determinado a los servicios de salud mental (6 meses). Respecto a las limitaciones tenemos que tener en cuenta que hemos realizado un estudio observacional transversal, el cual no permite establecer causalidad, tan sólo posibles asociaciones, por lo que deberían de realizarse estudios longitudinales valorando esta cuestión. Cabe señalar que la muestra de nuestros pacientes corresponde a una población tratada con antipsicóticos atípicos, por lo que no

podemos extrapolar los resultados a población general (alta heterogeneidad). Sin embargo, el objetivo de este estudio fue analizar la asociación entre el síndrome metabólico y el polimorfismo estudiado en pacientes con este tipo de tratamiento. En consecuencia, los resultados se obtuvieron a partir de una muestra homogénea de la población tratada con antipsicóticos atípicos. Además, el desarrollo del síndrome metabólico puede haber afectado a la medicación a los pacientes. Sin embargo, las Tablas 8-11 muestran que los pacientes con tratamiento de perfil metabólico desfavorable tuvieron una proporción muy similar de síndrome metabólico en comparación con la muestra total.

La fortaleza principal del trabajo para abordar el segundo objetivo, es la pregunta de investigación desarrollada, ya que no hemos encontrado trabajos que determinaron la asociación entre el tabaco y el alelo C del polimorfismo estudiado. Esto da carácter innovador a los resultados obtenidos. Por otra parte, se probaron todas las combinaciones posibles de variables para obtener el mejor modelo multivariante y la potencia de la muestra recogida fue cercana al 95%, cuando la mayoría de estudios utilizan potencias de 80 y 90%. Para minimizar el sesgo de selección, se recogieron datos de pacientes en un periodo de tiempo determinado. Respecto al sesgo de información, los datos fueron recogidos de forma rigurosa y exhaustiva por el equipo investigador. Finalmente, el sesgo de confusión fue minimizado utilizando la mejor combinación de un total de 231.

Nuestros hallazgos es probable que estén relacionados con la naturaleza del gen HTR2C que se encuentra ligado al cromosoma X (es decir, los varones son hemicigotos) perdiendo poder estadístico. Además, algunos antipsicóticos de segunda generación, como asenapina, clozapina, olanzapina y sertindol, son antagonistas relativamente potentes de los receptores 5-HT, y otros antipsicóticos como amisulprida, asenapina, clozapina, lurasidona y risperidona, tienen una elevada afinidad por los receptores 5-HT. Los efectos de estos antipsicóticos de segunda generación pueden distorsionar una posible relación con las variaciones genéticas en la actividad del receptor. Por lo tanto,

la relación entre el polimorfismo 5-HT2C y el tabaquismo puede deberse al camuflaje debido a la unión al receptor causada por el tratamiento farmacológico actual. Por otro lado, el tabaquismo se midió mediante una entrevista clínica, en lugar de con el CO espirado.

Comparación con la literatura existente

Objetivo 1

Aunque existen diversos estudios que versan sobre posibles asociaciones entre diferentes polimorfismos del gen HTR2C y la presencia de síndrome metabólico, sólo se han centrado en el polimorfismo rs1414334 los trabajos holandeses¹⁰²⁻¹⁰⁴. Dichas investigaciones encontraron principalmente de forma estadísticamente significativa, una asociación directa entre la presencia del alelo C del polimorfismo y el síndrome metabólico. Este hallazgo es justamente lo contrario a lo obtenido en este estudio, lo que arroja incertidumbre sobre esta asociación. Además, el grupo holandés no estratificó sus resultados por sexo, y dado que el gen HTR2C se encuentra ligado al cromosoma X (es decir, los varones son homocigotos), éstos deberían de realizar análisis específicos por sexo.

Según Kuzman et al.,¹²⁶ es posible que la variabilidad de los factores pudiera influir en las diferencias encontradas. La prevalencia del alelo C del polimorfismo analizado en nuestro estudio fue similar a la de los estudios holandeses. Por el contrario, la prevalencia del síndrome metabólico en nuestra muestra fue ligeramente mayor.¹⁰²⁻¹⁰⁴ Además, estudios previos no evaluaron exclusivamente los antipsicóticos atípicos, ya que un porcentaje de los sujetos habían recibido antipsicóticos tradicionales. Por último, la prevalencia de la esquizofrenia en estos trabajos fue mayor que en la nuestra.¹⁰²⁻¹⁰⁴ Es posible que hubiera otras diferencias en las variables que no se informaron en los estudios holandeses. Por ejemplo, nuestros pacientes tenían su enfermedad por un promedio de casi 15 años y habían estado tomando la medicación antipsicótica actual durante aproximadamente cinco años. Esta información no

ha sido analizada por el grupo holandés. Por otro lado, existe una fuerte posibilidad de que los hallazgos anteriores fueran falsos positivos¹²⁷. Por lo tanto, las diferencias pueden ser debidas a estos factores.

Objetivo 2

A la hora de valorar la asociación entre el consumo de tabaco y el alelo estudiado, no hemos encontrado trabajos para comparar nuestros resultados, ya que los estudios previos no consideraron el tabaco entre sus variables. Nosotros pensamos que esta asociación puede estar en relación con el papel del receptor HTR2C en la modulación de la nicotina a nivel cerebral, ya que un comportamiento similar se ha apreciado en modelos animales con ratones^{113,114}. No obstante, esto debería de corroborarse con estudios genéticos y experimentales.

Con respecto al resto de asociaciones encontradas, el sexo es concordante, ya que este gen se encuentra localizado en el cromosoma X. Finalmente, la asociación de la obesidad abdominal con este alelo no queda clara en los dos estudios anteriores publicados sobre el tema, ya que uno de ellos encontró una asociación directa y el otro no encontró asociación entre estas dos variables (OR cercana a 1)^{102,104}. El alelo C se presentó aproximadamente en uno de cada cinco pacientes tratados con antipsicóticos atípicos, lo cual es similar a los resultados encontrados por otros autores.

Implicaciones para la investigación

Objetivo 1

El conjunto de estudios del grupo holandés nos indicaba que la presencia del alelo C del polimorfismo rs1414334 del gen HTR2C parecía estar asociado al síndrome metabólico. Tras obtener nuestros resultados, esta asociación parece no estar clara, ya que hemos obtenido resultados contradictorios y no significativos en el análisis de esta asociación. Como hemos mencionado

anteriormente, esto podría deberse a las diferencias entre nuestros pacientes y los del grupo holandés. No obstante, esta hipótesis debería de ser comprobada mediante la realización de estudios multicéntricos que valoren la asociación en diferentes tratamientos antipsicóticos. Además, estos estudios podrían realizar con carácter prospectivo para determinar el peso específico del polimorfismo en la aparición del síndrome metabólico. De esta forma tendríamos mayor evidencia científica que nos ayude a la toma de decisiones terapéuticas según la presencia o no del polimorfismo estudiado. Por ejemplo, en caso de que el alelo C del polimorfismo sea factor de riesgo, deberemos de seleccionar un fármaco antipsicótico con un perfil metabólico más favorable. Por otro lado, si fuera factor protector, la elección de fármacos con perfil metabólico favorable se aplicaría a los pacientes que presentaran el alelo G del polimorfismo. Finalmente, en caso de no existir asociación, no tendríamos en cuenta este polimorfismo a la hora de determinar el tratamiento farmacológico.

Objetivo 2.

Dado que el consumo de tabaco se ha asociado al alelo C del polimorfismo rs1414334 del gen HTR2C, si estos resultados se confirman con otros estudios, podríamos valorar qué pacientes tienen mayor probabilidad de consumo elevado de tabaco y sobre ellos realizar de forma precoz, intervenciones para conseguir que el paciente disminuya parcialmente o totalmente su consumo de tabaco. Estas intervenciones repercutirían en una disminución del riesgo cardiovascular, el cual, como hemos comentado anteriormente, es más elevado en pacientes con trastornos psicóticos que en la población general.

Según los resultados obtenidos, se podría realizar un estudio analizando el alelo C en una muestra de mayor tamaño, comparando la población fumadora con la no fumadora, incluyendo a varones y mujeres, y estratificando por historial psiquiátrico y síndrome metabólico. Además, se podrían incluir variables relacionadas con el tabaquismo, tales como los intentos de abandono, el éxito/ fracaso de la deshabituación, y los fármacos usados para el cese tabáquico.



10. CONCLUSIONES





- 1) En pacientes en tratamiento con antipsicóticos atípicos hubo asociación con carácter protector entre el síndrome metabólico y la presencia del alelo C del polimorfismo rs1414334 del gen HTR2C, sin llegar a ser estadísticamente significativa.
- 2) Dado que nuestros resultados son discordantes con los ya determinados en la bibliografía (factor de riesgo estadísticamente significativo), se necesita un mayor número de estudios que clarifiquen la magnitud y dirección de esta asociación. De esta forma podremos tomar la mejor decisión terapéutica según la presencia de un alelo u otro del polimorfismo analizado.
- 3) Se ha hallado que existe asociación directa entre un mayor consumo de tabaco a lo largo de los años y la presencia del alelo C del polimorfismo rs1414334 del gen HTR2C.
- 4) Dado que no hemos encontrado estudios que valoraran dicha asociación, se necesitan trabajos que corroboren nuestros resultados. En caso de verificarse dicha asociación, conoceremos qué pacientes tratados con antipsicóticos atípicos tienen mayor probabilidad de un consumo tabáquico elevado.



11. REFERENCIAS





1 Organización Mundial de la Salud. Clasificación de los trastornos mentales y del comportamiento. CIE-10. Madrid: Editorial Médica Panamericana; 2000.

2 American Psychiatric Association. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fifth Edition. Arlington, VA: American Psychiatric Publishing; 2013.

3 Messias EL, Chen CY, Eaton WW. Epidemiology of schizophrenia: review of findings and myths. *Psychiatr Clin North Am.* 2007; 30: 323-38.

4 Byrne M, Agerbo E, Bennedsen B, Eaton WW, Mortensen PB. Obstetric conditions and risk of first admission with schizophrenia: a Danish national register based study. *Schizophr Res.* 2007; 97: 51-9.

5 Clarke MC, Harley M, Cannon M. The role of obstetric events in schizophrenia. *Schizophr Bull.* 2006; 32: 3-8.

6 McGrath J, Saha S, Chant D, Welham J. Schizophrenia: a concise overview of incidence, prevalence, and mortality. *Epidemiol Rev.* 2008; 30: 67-76.

7 Henquet C, Murray R, Linszen D, van Os J. The environment and schizophrenia: the role of cannabis use. *Schizophr Bull.* 2005; 31: 608-12.

8 American Psychiatric Association. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Forth Edition. Michigan: American Psychiatric Publishing; 2000.

9 Messias EL, Chen CY, Eaton WW. Epidemiology of schizophrenia: review of findings and myths. *Psychiatr Clin North Am.* 2007; 30:323-38.

10 Lieberman JA, Perkins D, Belger A, Chakos M, Jarskog F, Boteva K, et al. The early stages of schizophrenia: speculations on pathogenesis, pathophysiology, and therapeutic approaches. *Biol Psychiatry.* 2001; 50: 884-97.

11 Perälä J, Suvisaari J, Saarni SI, Kuoppasalmi K, Isometsä E, Pirkola S, et al. Lifetime prevalence of psychotic and bipolar I disorders in a general population. Arch Gen Psychiatry. 2007; 64:19-28.

12 Laursen TM, Agerbo E, Pedersen CB. Bipolar disorder, schizoaffective disorder, and schizophrenia overlap: a new comorbidity index. J Clin Psychiatry. 2009; 70: 1432-38.

13 Abrams DJ, Rojas DC, Arciniegas DB. Is schizoaffective disorder a distinct categorical diagnosis? A critical review of the literature. Neuropsychiatr Dis Treat. 2008; 4:1089-109.

14 Olfson M, Marcus SC, Wan GJ. Treatment patterns for schizoaffective disorder and schizophrenia among Medicaid patients. Psychiatr Serv. 2009; 60: 210-16.

15 Sadock B, Sadock V. Kaplan & Sadock's Synopsis of Psychiatry. 10th edition. Baltimore: Wolters Kluwer, Lippincott Williams & Wilkins; 2009.

16 Hurtado-García R, Solera C, Camarero M, Piedecausa M, Ziadi-Trives M, Rico JM. Un caso de manía orgánica, diagnóstico diferencial Psiqu Biol. 2010; 17: 107-10.

17 Organización Mundial de la Salud. Las diez causas principales de mortalidad en el mundo. 2000-2012. (acceso 22 de febrero de 2017). Disponible en: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs310/es/>.

18 Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. Patrones de mortalidad en España 2013. (acceso 20 de febrero de 2017). Disponible en: <http://www.msssi.gob.es/eu/estadEstudios/estadisticas/estadisticas/estMinisterio/mortalidad/docs/PatronesMortalidadEspana2013.1.pdf>.

19 Wahlbeck K, Westman J, Nordentoft M, Gissler M, Laursen TM. Outcomes of Nordic mental health systems: life expectancy of patients with mental disorders. *Br J Psychiatry*. 2011; 199: 453-58.

20 Chesney E, Goodwin GM, Fazel S. Risks of all-cause and suicide mortality in mental disorders: a meta-review. *World Psychiatry*. 2014; 13: 153-60.

21 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.

22 Walker ER, McGee RE, Druss BG. Mortality in mental disorders and global disease burden implications: a systematic review and meta-analysis. *JAMA Psychiatry*. 2015; 72: 334-41.

23 De Hert M, Cohen D, Bobes J, Cetkovich-Bakmas M, Leucht S, Ndeti DM, et al. Physical illness in patients with severe mental disorders. II. Barriers to care, monitoring and treatment guidelines, plus recommendations at the system and individual level. *World Psychiatry*. 2011; 10: 138-51.

24 Auquier P, Lançon C, Rouillon F, Lader M, Holmes C. Mortality in schizophrenia. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 2006; 15: 873-79.

25 Brown S, Inskip H, Barraclough B. Causes of the excess mortality of schizophrenia. *Br J Psychiatry*. 2000; 177: 212-7.

26 Osby U, Correia N, Brandt L, Ekblom A, Sparén P. Mortality and causes of death in schizophrenia in Stockholm county, Sweden. *Schizophr Res*. 2000; 45: 21-8.

27 Casey DE, Haupt DW, Newcomer JW, Henderson DC, Sernyak MJ, Davidson M, et al. Antipsychotic-induced weight gain and metabolic

abnormalities: implications for increased mortality in patients with schizophrenia. *J Clin Psychiatry*. 2004; 65 Supl 7: 4-20.

28 Shiloah E, Witz S, Abramovitch Y, Cohen O, Buchs A, Ramot Y, et al. Effect of acute psychotic stress in nondiabetic subjects on beta-cell function and insulin sensitivity. *Diabetes Care*. 2003; 26: 1462-7.

29 Dinan TG. Stress and the genesis of diabetes mellitus in schizophrenia. *Br J Psychiatry Suppl*. 2004; 47: 72-5.

30 Jensen KG, Correll CU, Rudå D, Klauber DG, Stentebjerg-Olesen M, Fagerlund B, et al. Pretreatment Cardiometabolic Status in Youth With Early-Onset Psychosis: Baseline Results From the TEA Trial. *J Clin Psychiatry*. 2017. doi: 10.4088/JCP.15m10479.

31 Foley DL, Mackinnon A, Morgan VA, Watts GF, Castle DJ, Waterreus A, et al. Common familial risk factors for schizophrenia and diabetes mellitus. *Aust N Z J Psychiatry*. 2016; 50: 488-94.

32 Stubbs B, Williams J, Gaughran F, Craig T. How sedentary are people with psychosis? A systematic review and meta-analysis. *Schizophr Res*. 2016; 171: 103-9.

33 Simonelli-Muñoz AJ, Fortea MI, Salorio P, Gallego-Gomez JI, Sánchez-Bautista S, Balanza S. Dietary habits of patients with schizophrenia: a self-reported questionnaire survey. *Int J Ment Health Nurs*. 2012; 21: 220-8.

34 Olfson M, Gerhard T, Huang C, Crystal S, Stroup TS. Premature Mortality Among Adults With Schizophrenia in the United States. *JAMA Psychiatry*. 2015; 72: 1172-81.

35 Misra A, Khurana L. Obesity and the metabolic syndrome in developing countries. *J Clin Endocrinol Metab.* 2008; 93 (11 Suppl 1): S9-30.

36 Grundy SM, Cleeman JI, Daniels SR, Donato KA, Eckel RH, Franklin BA, et al. American Heart Association; National Heart, Lung, and Blood Institute. Diagnosis and management of the metabolic syndrome: an American Heart Association/National Heart, Lung, and Blood Institute Scientific Statement. *Circulation.* 2005; 112: 2735-52.

37 Carmena R. Síndrome metabólico. En: Ferreras P, Rozman C, (editores) *Medicina Interna.* Barcelona: Elsevier; 2004. p. 1999-2000.

38 Reaven GM. Banting lecture 1988. Role of insulin resistance in human disease. *Diabetes.* 1988; 37: 1595-607.

39 Alberti KG, Zimmet PZ. Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications. Part 1: diagnosis and classification of diabetes mellitus provisional report of a WHO consultation. *Diabet Med.* 1998; 15: 539-53.

40 National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). 2002. Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III) final report. *Circulation* 2002; 106: 3143-421.

41 Alberti KG, Zimmet P, Shaw J; IDF Epidemiology Task Force Consensus Group. The metabolic syndrome. A new worldwide definition. *Lancet.* 2005; 366: 1059-62.

42 Ford ES, Giles WH, Dietz WH. Prevalence of the metabolic syndrome among US adults: findings from the third National Health and Nutrition Examination Survey. *JAMA*. 2002; 287: 356-9.

43 Azizi F, Salehi P, Etemadi A, Zahedi-Asl S. Prevalence of metabolic syndrome in an urban population: Tehran Lipid and Glucose Study. *Diabetes Res Clin Pract*. 2003; 61: 29-37.

44 Sinha R, Fisch G, Teague B, Tamborlane WV, Banyas B, Allen K, et al. Prevalence of impaired glucose tolerance among children and adolescents with marked obesity. *N Engl J Med*. 2002; 346: 802-10.

45 Fernández-Bergés D, Cabrera de León A, Sanz H, Elosua R, Guembe MJ, Alzamora M, et al. Metabolic syndrome in Spain: prevalence and coronary risk associated with harmonized definition and WHO proposal. DARIOS study. *Rev Esp Cardiol (Engl Ed)*. 2012; 65: 241-8.

46 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 CAFE study. *Schizophr Res*. 2009; 111: 9-16.

47 Powers A. Diabetes mellitus. En: Kasper DL, Braunwald E, Fauci AS, Hauser SL, Longo DL, Jameson JL, editores. *Harrison: Principios de Medicina Interna*. 16ª edición. New York: McGraw Hill; 2005. p. 2367-97.

48 McEvoy JP, Meyer JM, Goff DC, Nasrallah HA, Davis SM, Sullivan L, et al. Prevalence of the metabolic syndrome in patients with schizophrenia: baseline results from the Clinical Antipsychotic Trials of Intervention Effectiveness (CATIE) schizophrenia trial and comparison with national estimates from NHANES III. *Schizophr Res*. 2005; 80: 19-32.

49 Meyer JM, Stahl SM. The metabolic syndrome and schizophrenia. *Acta Psychiatr Scand.* 2009; 119: 4-14.

50 Bobes J, Arango C, Aranda P, Carmena R, Garcia-Garcia M, Rejas J. CLAMORS Study Collaborative Group. Cardiovascular and metabolic risk in outpatients with schizophrenia treated with antipsychotics: results of the CLAMORS Study. *Schizophr Res.* 2007; 90: 162-73.

51 McDermott S, Moran R, Platt T, Isaac T, Wood H, Dasari S. Heart disease, schizophrenia, and affective psychoses: epidemiology of risk in primary care. *Community Ment Health J.* 2005; 41: 747-55.

52 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: 715-20.

53 Osby U, Correia N, Brandt L, Ekblom A, Sparén P. Time trends in schizophrenia mortality in Stockholm county, Sweden: cohort study. *BMJ.* 2000; 321: 483-4.

54 Osborn DP, Nazareth I, King MB. Physical activity, dietary habits and Coronary Heart Disease risk factor knowledge amongst people with severe mental illness: a cross sectional comparative study in primary care. *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol.* 2007; 42: 787-93.

55 Joukamaa M, Heliövaara M, Knekt P, Aromaa A, Raitasalo R, Lehtinen V. Mental disorders and cause-specific mortality. *Br J Psychiatry.* 2001; 179: 498-502.

56 Kilbourne AM, Morden NE, Austin K, Ilgen M, McCarthy JF, Dalack G, et al. Excess heart-disease-related mortality in a national study of patients with

mental disorders: identifying modifiable risk factors. *Gen Hosp Psychiatry*. 2009; 31: 555-63.

57 Druss BG, Bradford WD, Rosenheck RA, Radford MJ, Krumholz HM. Quality of medical care and excess mortality in older patients with mental disorders. *Arch Gen Psychiatry*. 2001; 58: 565-72.

58 Truett J, Cornfield J, Kannel W. A multivariate analysis of the risk of coronary heart-disease in Framingham. *J Chron Dis*. 1967; 20: 511-24.

59 Anderson KM, Wilson PWF, Odell PM, Kannel WB. An update coronary risk profile. A statement for health professionals. *Circulation*. 1991; 83: 356-62.

60 Wilson P, D'Agostino R, Levy D, Belanger A, Silbershatz H, Kannel W. Prediction of coronary heart disease using risk factor categories. *Circulation*. 1998; 97: 1837-47.

61 Grundy S, Pasternak R, Greenland P, Smith S Jr, Fuster V. Assessment of cardiovascular risk by use of multiple-risk-factor assessment equations: a statement for healthcare professionals from the American Heart Association and the American College of Cardiology. *Circulation*. 1999; 100: 1481-92.

62 Conroy RM, Pyörälä K, Fitzgerald AP, Sans S, Menotti A, de Backer G, et al; SCORE project group. Estimation of ten-year risk of fatal cardiovascular disease in Europe: the SCORE project. *Eur Heart J*. 2003; 24: 987-1003.

63 Maiques Galán A, Brotons Cuixart C, Villar Álvarez F, Martín Rioboó E, Banegas Banegas JR, Navarro Pérez J, et al. Grupo de Prevención Cardiovascular del PAPPS. Cardiovascular preventive recommendations. *Aten Primaria*. 2014; 46 Suppl 4: 3-15

64 Sans S, Fitzgerald A, Royo D, Conroy R, Graham L. Calibración de la tabla SCORE de riesgo cardiovascular para España. Rev Esp Cardiol. 2007; 60: 476-85.

65 Marrugat J, Solanas P, D'Agostino R, Sullivan L, Ordovas J, Cerdón F, et al. Coronary risk estimation in Spain using a calibrated Framingham function. Rev Esp Cardiol. 2003; 56: 253-61.

66 Marrugat J, Subirana I, Comín E, Cabezas C, Vila J, Elosua R, et al. VERIFICA Investigators. Validity of an adaptation of the Framingham cardiovascular risk function: The VERIFICA Study. J Epidemiol Community Health. 2007; 61: 40-7.

67 Buchanan RW, Kreyenbuhl J, Kelly DL, Noel JM, Boggs DL, Fischer BA, et al. Schizophrenia Patient Outcomes Research Team (PORT). The 2009 schizophrenia PORT psychopharmacological treatment recommendations and summary statements. Schizophr Bull. 2010; 36: 71-93.

68 Kreyenbuhl J, Buchanan RW, Dickerson FB, Dixon LB; Schizophrenia Patient Outcomes Research Team (PORT). The Schizophrenia Patient Outcomes Research Team (PORT): updated treatment recommendations 2009. Schizophr Bull. 2010; 36(1): 94-103.

69 NICE. The NICE guideline on core interventions in the treatment and management of schizophrenia in adults in primary and secondary care. (Guía en soporte electrónico) 2014 (acceso el 22 de febrero de 2017) Disponible en: <https://www.nice.org.uk/guidance/cg178>.

70 Argo TR, Crismon ML, Miller AL, Moore TA, Bendele SD, Suehs B. Texas Medication Algorithm Project Procedural Manual: Schizophrenia Algorithm. Austin, Texas: Texas Department of State Health Services; 2008.

71 Barnes TR; Schizophrenia Consensus Group of British Association for Psychopharmacology. Evidence-based guidelines for the pharmacological treatment of schizophrenia: recommendations from the British Association for Psychopharmacology. *J Psychopharmacol* 2011; 25: 567-620.

72 Stahl SM. *Stahl's essential psychopharmacology: neuroscientific basis and practical applications*. 3rd edition. Cambridge: Cambridge University Press; 2008.

73 Cohn T, Prud'homme D, Streiner D, Kameh H, Remington G. Characterizing coronary heart disease risk in chronic schizophrenia: high prevalence of the metabolic syndrome. *Can J Psychiatry*. 2004; 49: 753-60.

74 De Hert MA, van Winkel R, Van Eyck D, Hanssens L, Wampers M, Scheen A, et al. Prevalence of the metabolic syndrome in patients with schizophrenia treated with antipsychotic medication. *Schizophr Res*. 2006; 83: 87-93.

75 Hägg S, Lindblom Y, Mjörndal T, Adolfsson R. High prevalence of the metabolic syndrome among a Swedish cohort of patients with schizophrenia. *Int Clin Psychopharmacol*. 2006; 21: 93-8.

76 Teixeira PJ, Rocha FL. The prevalence of metabolic syndrome among psychiatric inpatients in Brazil. *Rev Bras Psiquiatr*. 2007; 29: 330-6.

77 Cai HL, Tan QY, Jiang P, Dang RL, Xue Y, Tang MM, et al. A potential mechanism underlying atypical antipsychotics-induced lipid disturbances. *Transl Psychiatry*. 2015. 5: e661.

78 Buchholz S, Morrow AF, Coleman PL. Atypical antipsychotic-induced diabetes mellitus: an update on epidemiology and postulated mechanisms. *Intern Med J*. 2008; 38: 602-6.

79 Arrigoni E, Del Re M, Fidilio L, Fogli S, Danesi R, Di Paolo A. Pharmacogenetic Foundations of Therapeutic Efficacy and Adverse Events of Statins. *Int J Mol Sci.* 2017. 18: 104.

80 The European Agency for the Evaluation of Medicinal Products. Evaluation of Medicines for Human Use [acceso 22 de febrero de 2017]. Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500003889.pdf.

81 U.S. National Library of Medicine. What are single nucleotide polymorphisms (SNPs)? [acceso 15 de febrero de 2017]. Disponible en: <https://ghr.nlm.nih.gov/primer/genomicresearch/snp>.

82. National Center for Biotechnology Information. dbSNP Short Genetic Variations [acceso 10 de enero de 2017]. Disponible en: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/SNP/snp_ref.cgi?searchType=adhoc_search&type=rs&rs=rs1414334.

83 Zhang JP, Malhotra AK. Pharmacogenetics and antipsychotics: therapeutic efficacy and side effects prediction. *Expert Opin Drug Metab Toxicol.* 2011; 7: 9-37.

84 Mizutani T. PM frequencies of major CYPs in Asians and Caucasians. *Drug Metab Rev.* 2003; 35: 99-106.

85 Zhang JP, Lencz T, Malhotra AK. D2 receptor genetic variation and clinical response to antipsychotic drug treatment: a meta-analysis. *Am J Psychiatry.* 2010; 167: 763-72.

86 Arranz MJ, Munro J, Sham P, Kirov G, Murray RM, Collier DA, et al. Meta-analysis of studies on genetic variation in 5-HT_{2A} receptors and clozapine response. *Schizophr Res.* 1998; 32: 93-9.

87 Arranz M, Collier D, Sodhi M, Ball D, Roberts G, Price J, et al. Association between clozapine response and allelic variation in 5-HT_{2A} receptor gene. *Lancet*. 1995; 346: 281–2.

88 Newcomer JW. Metabolic risk during antipsychotic treatment. *Clin Ther*. 2004; 26: 1936-46.

89 Tecott LH, Sun LM, Akana SF, Strack AM, Lowenstein DH, Dallman MF, et al. Eating disorder and epilepsy in mice lacking 5-HT_{2c} serotonin receptors. *Nature*. 1995; 374: 542-6.

90 Thomsen WJ, Grottick AJ, Menzaghi F, Reyes-Saldana H, Espitia S, Yuskin D, et al. Lorcaserin, a novel selective human 5-hydroxytryptamine_{2C} agonist: in vitro and in vivo pharmacological characterization. *J Pharmacol Exp Ther*. 2008; 325: 577–87.

91 Smith SR, Weissman NJ, Anderson CM, Sanchez M, Chuang E, Stubbe S, et al. Behavioral Modification and Lorcaserin for Overweight and Obesity Management (BLOOM) Study Group. Multicenter, placebo controlled trial of lorcaserin for weight management. *N Engl J Med*. 2010; 363: 245-56.

92 Yuan X, Yamada K, Ishiyama-Shigemoto S, Koyama W, Nonaka K. Identification of polymorphic loci in the promoter region of the serotonin 5-HT_{2C} receptor gene and their association with obesity and type II diabetes. *Diabetologia*. 2000; 43: 373-6.

93 Reynolds GP, Zhang ZJ, Zhang XB. Association of antipsychotic drug-induced weight gain with a 5-HT_{2C} receptor gene polymorphism. *Lancet*. 2002; 359: 2086-7.

94 Reynolds GP, Zhang Z, Zhang X. Polymorphism of the promoter region of the serotonin 5-HT(2C) receptor gene and clozapine-induced weight gain. *Am J Psychiatry*. 2003; 160: 677-9.

95 Templeman LA, Reynolds GP, Arranz B, San L. Polymorphisms of the 5-HT2C receptor and leptin genes are associated with antipsychotic drug-induced weight gain in Caucasian subjects with a first-episode psychosis. *Pharmacogenet Genomics*. 2005; 15: 195-200.

96 Ellingrod VL, Perry PJ, Ringold JC, Lund BC, Bever-Stille K, Fleming F, et al. Weight gain associated with the -759C/T polymorphism of the 5HT2C receptor and olanzapine. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet*. 2005; 134B: 76-8.

97 Miller DD, Ellingrod VL, Holman TL, Buckley PF, Arndt S. Clozapine-induced weight gain associated with the 5HT2C receptor -759C/T polymorphism. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet*. 2005; 133B: 97-100.

98 Lane HY, Liu YC, Huang CL, Chang YC, Wu PL, Lu CT, et al. Risperidone-related weight gain: genetic and nongenetic predictors. *J Clin Psychopharmacol*. 2006; 26: 128-34.

99 Theisen FM, Hinney A, Brömel T, Heinzl-Gutenbrunner M, Martin M, Krieg JC, et al. Lack of association between the -759C/T polymorphism of the 5-HT2C receptor gene and clozapine-induced weight gain among German schizophrenic individuals. *Psychiatr Genet*. 2004; 14: 139-42.

100 Tsai SJ, Hong CJ, Yu YW, Lin CH. -759C/T genetic variation of 5HT(2C) receptor and clozapine-induced weight gain. *Lancet*. 2002; 30; 360: 1790.

101 Wallace TJ, Zai CC, Brandl EJ, Müller DJ. Role of 5-HT(2C) receptor gene variants in antipsychotic-induced weight gain. *Pharmgenomics Pers Med*. 2011; 4: 83-93.

102 De Luca V, Mueller DJ, de Bartolomeis A, Kennedy JL. Association of the HTR2C gene and antipsychotic induced weight gain: a meta-analysis. *Int J Neuropsychopharmacol.* 2007; 10: 697-704.

103 Ma X, Maimaitirexiati T, Zhang R, Gui X, Zhang W, Xu G, et al. HTR2C polymorphisms, olanzapine-induced weight gain and antipsychotic-induced metabolic syndrome in schizophrenia patients: a meta-analysis. *Int J Psychiatry Clin Pract.* 2014; 18: 229-42.

104 Mulder H, Franke B, van der-BEEK van der AA, Arends J, Wilmink FW, Scheffer H, et al. The association between HTR2C gene polymorphisms and the metabolic syndrome in patients with schizophrenia. *J Clin Psychopharmacol.* 2007; 27: 338-43.

105 Mulder H, Cohen D, Scheffer H, Gispén-de Wied C, Arends J, Wilmink FW, et al. HTR2C gene polymorphisms and the metabolic syndrome in patients with schizophrenia: a replication study. *J Clin Psychopharmacol.* 2009; 29: 16-20.

106 Risselada AJ, Vehof J, Bruggeman R, Wilffert B, Cohen D, Al Hadithy AF, et al. Association between HTR2C gene polymorphisms and the metabolic syndrome in patients using antipsychotics: a replication study. *Pharmacogenomics J.* 2012; 12: 62-7.

107 Chenoweth MJ, Sylvestre MP, Contreras G, Novalen M, O'Loughlin J, Tyndale RF. Variation in CYP2A6 and tobacco dependence throughout adolescence and in young adult smokers. *Drug Alcohol Depend.* 2016; 158: 139-46.

108 Nakajima M, Yamamoto T, Nunoya K, Yokoi T, Nagashima K, Inoue K, et al. Role of human cytochrome P4502A6 in C-oxidation of nicotine. *Drug Metab Dispos.* 1996; 24: 1212-7.

109 Al Koudsi N, Tyndale RF. Hepatic CYP2B6 is altered by genetic, physiologic, and environmental factors but plays little role in nicotine metabolism. *Xenobiotica*. 2010; 40: 381–92.

110 Nestler EJ. Is there a common molecular pathway for addiction? *Nat Neurosci*. 2005; 8: 1445-9.

111 Thorgeirsson TE, Geller F, Sulem P, Rafnar T, Wiste A, Magnusson KP, et al. A variant associated with nicotine dependence, lung cancer and peripheral arterial disease. *Nature*. 2008; 452: 638-42.

112 Sherva R, Kranzler HR, Yu Y, Logue MW, Poling J, Arias AJ, et al. Variation in nicotinic acetylcholine receptor genes is associated with multiple substance dependence phenotypes. *Neuropsychopharmacology*. 2010; 35: 1921-31.

113 Guy EG, Fletcher PJ. Responding for a conditioned reinforcer, and its enhancement by nicotine, is blocked by dopamine receptor antagonists and a 5-HT(2C) receptor agonist but not by a 5-HT(2A) receptor antagonist. *Pharmacol Biochem Behav*. 2014; 125: 40-7.

114 Fletcher PJ, Lê AD, Higgins GA. Serotonin receptors as potential targets for modulation of nicotine use and dependence. *Prog Brain Res*. 2008; 172: 361-83.

115 Bobes J, Arango C, Garcia-Garcia M, Rejas J. Healthy lifestyle habits and 10-year cardiovascular risk in schizophrenia spectrum disorders: an analysis of the impact of smoking tobacco in the CLAMORS schizophrenia cohort. *Schizophr Res*. 2010; 119: 101-9.

116 Instituto Nacional de Estadística. Estilos de vida (distribución porcentual) [acceso 10 de enero de 2017]. Disponible en:

<http://www.msssi.gob.es/estadEstudios/estadisticas/encuestaNacional/encuestaNac2006/EstilosVidaPorcentaje.pdf>.

117 Diwan A, Castine M, Pomerleau CS, Meador-Woodruff JH, Dalack GW. Differential prevalence of cigarette smoking in patients with schizophrenic vs mood disorders. *Schizophr Res.* 1998; 33: 113-8.

118 Ferchiou A, Szöke A, Laguerre A, Méary A, Leboyer M, Schürhoff F. Exploring the relationships between tobacco smoking and schizophrenia in first-degree relatives. *Psychiatry Res.* 2012; 200: 674-78.

119 Dickerson F, Stallings C, Origoni A, Schroeder J, Khushalani S, Yolken R. Mortality in schizophrenia: clinical and serological predictors. *Schizophr Bull.* 2014; 40: 796-803.

120 Cather C, Dyer MA, Burrell HA, Hoepfner B, Goff DC, Evins AE. An Open Trial of Relapse Prevention Therapy for Smokers With Schizophrenia. *J Dual Diagn.* 2013; 9: 87-93.

121 Instituto Nacional de Estadística. Estadísticas territoriales [acceso 23 de febrero de 2017]. Disponible en: http://www.ine.es/FichasWeb/RegComunidades.do?fichas=49&busc_comu=&otonFichas=lr+a+la+tabla+de+resultados

122 Consellería de Sanidad Universal y Salud Pública. Portal del Departamento de Salud de Elche-Hospital General [acceso 23 de febrero de 2017]. Disponible en: <http://www.elche.san.gva.es/>

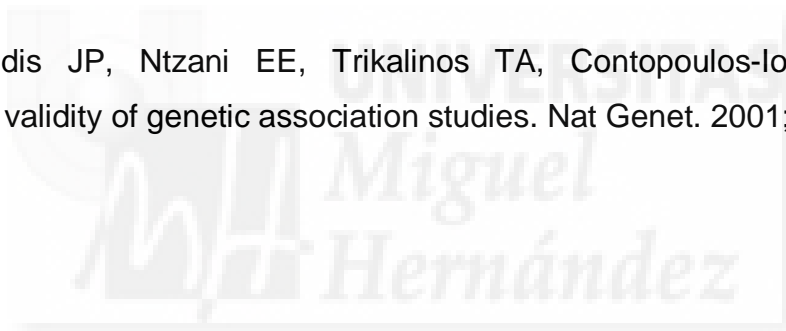
123 Tamminga CA, Bellack AS, Marder SR, Fenton WS. Psicofarmacología clínica y restauración cognitiva. Tratamiento de los trastornos psiquiátricos. Barcelona: Ars XXI; 2007.

124 Instituto Nacional de Estadística. Encuesta Nacional de Salud 2011-2012 [acceso 15 de marzo de 2016]. Disponible en: http://www.msssi.gob.es/estadEstudios/estadisticas/encuestaNacional/encuestaNac2011/Cuestionario_Adultos.pdf.

125 Instituto Nacional de Estadística. Encuesta Europea de Salud 2009 [acceso 15 de marzo de 2016]. Disponible en: <http://www.ine.es/metodologia/t15/t153042009cues.pdf>.

126 Kuzman MR, Medved V, Bozina N, Hotujac L, Sain I, Bilusic H. The influence of 5-HT(2C) and MDR1 genetic polymorphisms on antipsychotic-induced weight gain in female schizophrenic patients. *Psychiatry Res.* 2008; 160: 308-15.

127 Ioannidis JP, Ntzani EE, Trikalinos TA, Contopoulos-Ioannidis DG. Replication validity of genetic association studies. *Nat Genet.* 2001; 29:306-9.



12. ANEXOS





AUTHOR COVER PAGE:

Title: Association between the HTR2C rs1414334 C/G gene polymorphism and the development of the metabolic syndrome in patients treated with atypical antipsychotics.

Authors: José María Rico-Gomis [1,2], Antonio Palazón-Bru [2,3], Irene Triano-García [4], Luis Fabián Mahecha-García [1], Ana García-Monsalve [4], Andrés Navarro-Navarro [4], Berta Villagordo-Peñalver [1], Jessica Jiménez-Abril [1], Alicia Martínez-Hortelano [1], Vicente Francisco Gil-Guillén [2,3].

Institutions:

- 1) Department of Psychiatry, General University Hospital of Elche, Elche, Alicante, Spain.
- 2) Department of Clinical Medicine, Miguel Hernández University, San Juan de Alicante, Alicante, Spain.
- 3) Research Unit, General University Hospital of Elda, Elda, Alicante, Spain.
- 4) Pharmacy Service, General University Hospital of Elche, Elche, Alicante, Spain.

Corresponding author: Prof. Antonio Palazón-Bru, PhD. Department of Clinical Medicine, Miguel Hernández University, Carretera de Valencia - Alicante S/N, 03550, San Juan de Alicante (Spain). Phone number: +34 965919449. Fax number: +34 965919450. E-mail: antonio.pb23@gmail.com

ABSTRACT:

Few studies have assessed the association between the rs1414334 C/G polymorphism in the HTR2C gene and the development of the metabolic syndrome in patients treated with atypical antipsychotics. To provide further evidence, a cross-sectional study was conducted in Spain between 2012 and 2013 in 166 patients with these characteristics. In these patients, the association between the polymorphism and the presence of the metabolic syndrome was determined by implementing binary logistic regression models adjusted for variables associated with the metabolic syndrome. We did not confirm previous claims that the C allele of the polymorphism was linked to the metabolic syndrome: the association was in the opposite direction and non-significant. This conclusion held after taking gender and lifestyle variables into account.



INTRODUCTION

Cardiovascular disease is the leading cause of mortality in the world (WHO, 2014). Its main risk factors are hypertension, diabetes mellitus and dyslipidemia, which are grouped together in the definition of the metabolic syndrome (Alberti et al., 2005; Grundy et al., 2004). This syndrome occurs more frequently in schizophrenic patients (McEvoy et al., 2005; Meyer & Stahl, 2009), leading to an increase in cardiovascular risk (Osby et al., 2000; Casey et al., 2004).

In this type of patient, taking atypical antipsychotics can cause an increase in the probability of having the metabolic syndrome (Newcomer, 2004; McEvoy et al., 2005). The weight gain associated with the metabolic syndrome is related to both environmental and genetic factors (Gebhardt et al., 2010). Therefore identifying relevant genetic variants would be useful when choosing personalized treatments, minimizing the risk of cardiovascular disease in those patients genetically predisposed to developing the metabolic syndrome.

Among the genes involved, previous studies have reported an association between specific polymorphisms in the HTR2C gene and development of the metabolic syndrome in these patients (Mulder et al., 2007; Mulder et al., 2009; Risselada et al., 2012; Ma et al., 2014). 5-HT_{2C} agonists decrease appetite (Clifton, Lee & Dourish, 2000), while antagonists increase appetite (Bonhaus et al., 1997). In addition, it appears that 5-HT_{2C} receptors are related to the anorexigenic effects of leptin (von Meyenburg, Langhans & Hrupka, 2003; Reynolds et al., 2006).

For this reason multiple genetic variants of the HTR2C gene have been studied. Various polymorphisms such as -759C, -697C/G, -997G/A, -1165A/G have been evaluated, finding associations with the development of the metabolic syndrome. At times these associations have

shown conflicting results (Wallace et al., 2011). Our focus was on the rs1414334 C/G polymorphism in the HTR2C gene, because in our literature search we found only 3 studies, conducted in the Netherlands, of which two were replication studies (Mulder et al., 2007; Mulder et al., 2009; Risselada et al., 2012). In the first study (Mulder et al., 2007), among patients receiving treatment with atypical antipsychotics, 10 out of 21 (48%) with the C allele had the metabolic syndrome compared with 18 out of 91 (20%) with the G allele. In the first replication study (Mulder et al., 2009), 13 in 31 patients with the C allele had the metabolic syndrome (42%), and 39 in 133 patients with the G allele had the syndrome (29%). Finally, in the second replication study (Risselada et al., 2012), 16 out of 30 patients with the C allele had the metabolic syndrome (53%), compared with 40 out of 132 (30%) with the G allele. Later, a meta-analysis included these three studies and determined a significant association between the presence of the C allele of the rs1414334 polymorphism and the prevalence of the metabolic syndrome in patients receiving treatment with atypical antipsychotics (Ma et al., 2014). On the other hand, HTR2C is X-linked, and so females can be heterozygous whereas males have only one copy of the gene. Data from these previous studies did not, however, break down results by gender studies (Mulder et al., 2007; Mulder et al., 2009; Risselada et al., 2012).

This behavior has also been noted in the 759C/T and 997G/A polymorphisms in the HTR2C gene, where some authors have found these polymorphisms to have a protective nature against the metabolic syndrome, whilst others have found them to be of risk and the remainder found no difference (Wallace et al., 2011; Ma et al., 2014). Additionally, these authors found that other polymorphisms of the 5-HT2C gene (not rs1414334) were associated with weight gain in earlier stages of treatment (Wallace et al., 2011). In other words, in the scientific literature contradictory or null results in different polymorphisms of the HTR2C gene are reported (Ma et al., 2014).

Since in the rs1414334 polymorphism the results were consistent, but were always analyzed by the same research group in the same region (Mulder et al., 2007; Mulder et al., 2009; Risselada et al., 2012), we decided to ascertain whether their results agreed with those obtained in other geographical areas, such as Spain. For this reason, to provide further evidence for the possible association between this polymorphism and the metabolic syndrome in psychotic patients, we conducted a study in Spain. We aimed to replicate the previous finding of an association between the presence of the C allele of rs1414334 and the metabolic syndrome in patients treated with atypical antipsychotics. We extended previous work by considering gender effects on the association, and by incorporating measures of relevant lifestyle variables, such as diet.

MATERIALS & METHODS

Setting

The proposed study was conducted in the Elche, Crevillente and Santa Pola Department of Health of the Valencian Community, which is a Mediterranean region located in southeastern Spain. In its mental health services, coverage is provided to approximately 325,000 inhabitants (almost entirely Caucasian). Health care is universal and free for all patients, except those with an irregular immigration status.

Study design and participants

In this cross-sectional, observational study, a sample of inpatients and outpatients treated for at least three months with atypical antipsychotics (clozapine, olanzapine, risperidone, quetiapine, aripiprazole, ziprasidone, amisulpride, asenapine and paliperidone) was analyzed. For the

sample, consecutive patients attending Mental Health Services of the Valencian Community at the Elche, Crevillente and Santa Pola Department of Health between December 2012 and June 2013 were selected. All patients had to be of legal age (>18 years) and have a diagnosis of a psychotic disorder. This was defined as having a psychiatrist's diagnosis of schizophrenia, schizophreniform disorder, schizoaffective disorder or other psychotic disorders, or bipolar disorder, and continuous treatment with antipsychotic medication (American Psychiatric Association, 2000). To comply with the current legislation, all patients were adequately informed about the study (written form) and, if agreeing to participate, signed a consent form before inclusion.

The study was approved by the Clinical Research Ethics Committee of the General University Hospital of Elche on November 20, 2012.

Variables and measurements

The primary variable was the diagnosis of the metabolic syndrome using the ATPIII criteria (Grundy et al., 2004), i.e., the presence of three or more of the following metabolic criteria: abdominal obesity, hypertriglyceridemia, low levels of high density lipoprotein cholesterol (HDL-C), elevated blood pressure and insulin resistance. All parameters of the metabolic syndrome criteria were determined using appropriate clinical guidelines (No authors listed, 1998; NCEP, 2002; Mancia et al., 2007; American Diabetes Association, 2012).

Secondary clinical variables were: age (years), gender, diagnosis (schizophrenia or other) (American Psychiatric Association, 2000), years with the diagnosis, treatment duration with the current antipsychotic (years), continuing therapy with a favorable (aripiprazole, ziprasidone or paliperidone) or unfavorable (olanzapine, clozapine, risperidone, quetiapine or asenapine)

(American Diabetes Association et al., 2004; Stahl et al., 2009; Schreiner et al., 2012; Stoner & Pace, 2012; Fleischhacker et al., 2013; Young et al., 2015) metabolic profile, use of antidepressants, mood stabilizers and number of pack-years (number of cigarettes smoked per day \times number of years smoked)/20). These variables were obtained by clinical interview with the patient and corroborated by the electronic medical record. It is obligatory that all drug prescriptions be made through this computerized system (Agencia Valenciana de Salud, 2011).

The following variables related to lifestyle were obtained by conducting the National Survey of Health and the European Health Survey (Ministerio de Sanidad, Política Social e Igualdad & Instituto Nacional de Estadística, 2009; Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad & Instituto Nacional de Estadística, 2011): usual number of hours of sleep, physical activity during leisure time and habitual activity (work and home) and consumption of food (fruit, meat, eggs, fish, pasta, rice and potatoes, bread and cereals, vegetables, legumes, cold meats, milk products and sweets). Regular physical activity was assessed on a scale as follows: 0, sitting; 1 standing; 2 walking or moving around; 3 great effort. Physical activity during leisure time was measured with the following scale: 0, never; 1, less than once per month; 2, once or several times per month; 3, one or more times per week. Finally, the scale of all the food (fruit, meat, eggs, fish, pasta, rice and potatoes, bread and cereals, vegetables, legumes, cold meats, milk products and sweets) was rated as: 0, daily; 1, three or more times per week; 2, once or twice per week; 3, less than once per week; 4 never or almost never.

DNA isolation and genotyping

Genomic DNA was extracted from EDTA blood samples using the semi-automated QIAcube system (Qiagen, Hilden, Germany). The rs1414334 C/G polymorphism was analyzed by real-

time PCR using a pre-developed assay (C_7455701_10, Applied Biosystems, Madrid, Spain) for allelic discrimination in a 7300 Real-Time PCR System (Applied Biosystems). The reaction was carried out with a TaqMan genotyping PCR master mix (Applied Biosystems), according to the protocol provided by Applied Biosystems.

The rs 1414334 polymorphism allele C/G is described in the SNP database

(<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/snp>)

Sample size

The sample size during the study period was 166 patients, 68 of whom had the metabolic syndrome. As the sample was collected a posteriori, the power of the test was calculated to establish an association between an exposure factor and a disease, that is, whether an odds ratio (OR) is different from 1. For this calculation we assumed C allele in 30% of cases and 13% of controls, a control/case ratio of 2:1 and a type I error of 5% (Risselada et al., 2012). With these parameters the power of the test was 81.7%.

Statistical methods

All variables were described using frequencies (absolute and relative), means and standard deviations. A stepwise logistic regression model was constructed to determine the relationship between the polymorphism and the metabolic syndrome. Since we had 68 events (metabolic syndrome), the model could only hold a maximum of 6 explanatory variables (one for every 10 events) (Ramírez-Prado et al., 2015). As we had a total of 25 variables, to determine which would be introduced in the model we first compared proportions and means between the metabolic syndrome (yes and no) by using the Chi-square test and the t-test, and then selected

those variables with the smaller p-value. Thus the adjusted OR were obtained. The goodness-of-fit of the final model was assessed using the likelihood ratio test.

Since the HTR2C gene is X-linked, all the analyses were carried out for men and women separately. This is important because women encounter a very different situation than men. Women can be heterozygote, whereas men cannot, which creates a completely different biological scenario. This is also important with respect to previous articles published on this topic (Mulder et al., 2007; Mulder et al., 2009; Risselada et al., 2012).

All analyses were performed with a significance of 5% and for each relevant parameter its associated confidence interval (CI) was calculated. The statistical package used was IBM SPSS Statistics 19 (IBM, Armonk, NY, USA).

RESULTS

In the patients with the rs1414334 C allele, the prevalence of the metabolic syndrome was: total, 30.3%; men, 35.7%; and women, 26.3%. These values for the rs1414334 C allele were: total, 43.6%; men, 47.1%; and women, 37.5%. There were no differences between the polymorphism and our outcome ($0.164 < p\text{-value} < 0.430$) (Tables 1-3).

The descriptive and analytical characteristics of the total sample are shown in Table 1. We emphasize the prevalence of the C allele of the polymorphism of 19.9% and of the diagnosis of schizophrenia (55.4%), a high proportion of drugs with an unfavorable metabolic profile (82.5%) and an average disease duration close to 15 years. Regarding the differences in the diagnosis of the metabolic syndrome (Table 1), we found statistically significant differences in the following

variables ($p < 0.05$): older age ($p = 0.038$) and antidepressants ($p = 0.044$). The rs1414334 C allele did not show any difference ($p = 0.164$). When we analyzed the factors associated with the metabolic syndrome (Table 1), no variables were significantly different, including the C allele of the polymorphism ($p = 0.062$) (direction contrary to prediction).

In the men (Table 2), we noted differences between an older age and the prevalence of the metabolic syndrome ($p = 0.011$). On the other hand, the logistic regression model only showed one significant factor associated with the metabolic syndrome (older age), and the C allele of the polymorphism had the same association as was found in the total sample (inverse and non-significant, $p = 0.141$). Finally (Table 3), in the women there were no differences in the bivariate analysis (Chi-square test and the t-test), no significant factors associated with our outcome, and the studied polymorphism had the same result as in the total sample and in the men (inverse and non-significant, $p = 0.318$).

DISCUSSION

Summary

This study found no statistically significant association between the presence of the C allele of the rs1414334 polymorphism in the HTR2C gene and the metabolic syndrome.

Study strengths and limitations

The main strength of this study is that it provides greater knowledge of the association between the polymorphism analyzed and the metabolic syndrome. Moreover, all the variables that the Dutch group did not analyze in their studies were taken into account, such as physical activity, diet and smoking (Mulder et al., 2007; Mulder et al., 2009; Risselada et al., 2012). To minimize information bias, all measurements were taken in direct contact with the patient and according to current clinical guidelines. To minimize selection bias, data were taken from all the patients who attended mental health services during a specific period (6 months).

Regarding limitations, we must bear in mind that our design is cross-sectional, thus we could not establish causal relationships between the factors analyzed and the presence of the metabolic syndrome. In other words, our study, as in the Dutch group's study (Mulder et al., 2007; Mulder et al., 2009; Risselada et al., 2012; Ma et al., 2014), only assessed the association between the polymorphism studied and the metabolic syndrome; so to establish causality longitudinal studies should be performed. We must point out that the sample of our patients corresponds to a population treated with atypical antipsychotics, thus we cannot extrapolate the results to the general population (high heterogeneity). However, the aim of this study was to analyze the association between the metabolic syndrome and the polymorphism studied in patients with this type of treatment. Consequently, the results were obtained from a homogeneous sample of the population treated with atypical antipsychotics. Moreover, the development of the metabolic syndrome may have affected which medication the patients were given. However, Tables 1-3 show that patients with treatment of an unfavorable metabolic profile had a very similar proportion of the metabolic syndrome compared with the total sample.

Comparison with the existing literature

Although several studies address the possible associations between different HTR2C gene polymorphisms and the presence of the metabolic syndrome, only the Dutch studies focus on the rs1414334 polymorphism (Mulder et al., 2007; Mulder et al., 2009; Risselada et al., 2012; Ma et al., 2014). The main statistically significant finding of these studies was a direct association between the presence of the C allele of the polymorphism and the metabolic syndrome. As our results differ from those of these other authors, we cannot consider the association to be confirmed. Furthermore, the Dutch group did not stratify their results by gender, and since the HTR2C gene is X-linked, gender-specific analyses should have been carried out.

In agreement with Kuzman et al. (Kuzman et al., 2008), it is possible that the variability of factors analyzed may influence the differences found. The prevalence of the C allele of the polymorphism analyzed in our study was similar to that of the Dutch studies. Conversely, the prevalence of the metabolic syndrome in our sample was slightly higher (Mulder et al., 2007; Mulder et al., 2009; Risselada et al., 2012; Ma et al., 2014). Additionally, previous studies did not assess atypical antipsychotics exclusively, as a percentage of the subjects had been prescribed traditional antipsychotics. Finally, the prevalence of schizophrenia in these papers was higher than in ours (Mulder et al., 2007; Mulder et al., 2009; Risselada et al., 2012). It is possible there were other differences on variables that were not reported in the Dutch studies. For example, our patients had their disease for an average of almost 15 years and had been taking the current antipsychotic medication for approximately five years. This information has not been analyzed by the Dutch group. On the other hand, there is a strong possibility that previous

findings were false positives (Ioannidis et al., 2001). Therefore, the differences might be due to these factors.

Implications for research

The set of studies by the Dutch group indicates that the presence of the C allele of the HTR2C rs1414334 gene polymorphism appears to be associated with the metabolic syndrome. Our findings, however, do not support this association. As mentioned above, this could be due to differences between our patients and those of the Dutch group or could indicate type 1 error in the original findings. To distinguish these possibilities we would need multicentre studies evaluating the association in different antipsychotic treatments, preferably using a prospective design. However, before investing in such research, it would be helpful to establish whether this SNP has a functional influence.

ACKNOWLEDGEMENTS

The authors thank Maria Repice and Ian Johnstone for help with the English language version of the text.

REFERENCES

Agencia Valenciana de Salud. 2011. Resolución de 13 de enero de 2010, resolución del Director Gerente de la Agencia Valenciana de Salud por el que se establecen nuevas condiciones en la prescripción, planificación y entrega de recetas médicas oficiales de la Conselleria de Sanitat.

Alberti KG, Zimmet P, Shaw J; IDF Epidemiology Task Force Consensus Group. 2005. The metabolic syndrome--a new worldwide definition. *Lancet* 366: 1059-1062.

American Diabetes Association. 2012. Standards of medical care in diabetes--2012. *Diabetes Care* 35 Suppl 1: S11-63.

American Diabetes Association, American Psychiatric Association, American Association of Clinical Endocrinologists, North American Association for the Study of Obesity. 2004.

Consensus Development Conference on Antipsychotic Drugs and Obesity and Diabetes. *Journal of Clinical Psychiatry* 65: 267-272.

American Psychiatric Association. 2000. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fourth Edition*. Michigan: Amer Psychiatric Pub Incorporated.

Bonhaus DW, Weinhardt KK, Taylor M, DeSouza A, McNeeley PM, Szczepanski K, Fontana DJ, Trinh J, Rocha CL, Dawson MW, Flippin LA, Eglen RM. 1997. RS-102221: a novel high affinity and selective, 5-HT_{2C} receptor antagonist. *Neuropharmacology* 36:621-629.

Casey DE, Haupt DW, Newcomer JW, Henderson DC, Sernyak MJ, Davidson M, Lindenmayer JP, Manoukian SV, Banerji MA, Lebovitz HE, Hennekens CH. 2004. Antipsychotic-induced weight gain and metabolic abnormalities: implications for increased mortality in patients with schizophrenia. *Journal of Clinical Psychiatry* 65 Suppl 7: 4-18; quiz 19-20. Review.

Clifton PG, Lee MD, Dourish CT. 2000. Similarities in the action of Ro 60-0175, a 5-HT_{2C} receptor agonist and d-fenfluramine on feeding patterns in the rat. *Psychopharmacology* 152:256-267.

Fleischhacker WW, Siu CO, Bodén R, Pappadopulos E, Karayal ON, Kahn RS; EUFEST study group. 2013. Metabolic risk factors in first-episode schizophrenia: baseline prevalence and course analysed from the European First-Episode Schizophrenia Trial. *International Journal of Neuropsychopharmacology* 16: 987-995.

Gebhardt S, Theisen FM, Haberhausen M, Heinzl-Gutenbrunner M, Wehmeier PM, Krieg JC, Kühnau W, Schmidtke J, Renschmidt H, Hebebrand J. 2010. Body weight gain induced by

atypical antipsychotics: an extension of the monozygotic twin and sib pair study. *Journal of Clinical Pharmacy and Therapeutics* 35:207-211.

Grundy SM, Brewer HB Jr, Cleeman JI, Smith SC Jr, Lenfant C; American Heart Association; National Heart, Lung, and Blood Institute. 2004. Definition of metabolic syndrome: Report of the National Heart, Lung, and Blood Institute/American Heart Association conference on scientific issues related to definition. *Circulation* 109: 433-438. Review.

Ioannidis JP, Ntzani EE, Trikalinos TA, Contopoulos-Ioannidis DG. 2001. Replication validity of genetic association studies. *Nature Genetics* 29:306-309.

Kuzman MR, Medved V, Bozina N, Hotujac L, Sain I, Bilusic H. 2008. The influence of 5-HT(2C) and MDR1 genetic polymorphisms on antipsychotic-induced weight gain in female schizophrenic patients. *Psychiatry Research* 160: 308-315.

McEvoy JP, Meyer JM, Goff DC, Nasrallah HA, Davis SM, Sullivan L, Meltzer HY, Hsiao J, Scott Stroup T, Lieberman JA. 2005. Prevalence of the metabolic syndrome in patients with schizophrenia: baseline results from the Clinical Antipsychotic Trials of Intervention Effectiveness (CATIE) schizophrenia trial and comparison with national estimates from NHANES III. *Schizophrenia Research* 80: 19-32.

Ma X, Maimaitirexiati T, Zhang R, Gui X, Zhang W, Xu G, Hu G. 2014. HTR2C polymorphisms, olanzapine-induced weight gain and antipsychotic-induced metabolic syndrome in schizophrenia patients: a meta-analysis. *International Journal of Psychiatry in Clinical Practice* 18: 229-242.

Mancia G, De Backer G, Dominiczak A, Cifkova R, Fagard R, Germano G, Grassi G, Heagerty AM, Kjeldsen SE, Laurent S, Narkiewicz K, Ruilope L, Rynkiewicz A, Schmieder RE, Boudier HA, Zanchetti A, Vahanian A, Camm J, De Caterina R, Dean V, Dickstein K, Filippatos G, Funck-Brentano C, Hellems I, Kristensen SD, McGregor K, Sechtem U, Silber S, Tendera M, Widimsky P, Zamorano JL, Erdine S, Kiowski W, Agabiti-Rosei E, Ambrosioni E, Lindholm LH, Viigimaa M, Adamopoulos S, Agabiti-Rosei E, Ambrosioni E, Bertomeu V, Clement D, Erdine S, Farsang C, Gaita D, Lip G, Mallion JM, Manolis AJ, Nilsson PM, O'Brien E, Ponikowski P, Redon J, Ruschitzka F, Tamargo J, van Zwieten P, Waeber B, Williams B; Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension; European Society of Cardiology. 2007. 2007 Guidelines for the Management of Arterial Hypertension: The Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *Journal of Hypertension* 25: 1105-1187. Erratum in: *Journal Hypertension* 25: 1749.

Meyer JM, Stahl SM. 2009. The metabolic syndrome and schizophrenia. *Acta Psychiatrica Scandinavica* 119: 4-14.

Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad, Instituto Nacional de Estadística. 2011. Encuesta Nacional de Salud 2011-2012. Available at http://www.msssi.gob.es/estadEstudios/estadisticas/encuestaNacional/encuestaNac2011/Cuestionario_Adultos.pdf (accessed March 2015).

Ministerio de Sanidad, Política Social e Igualdad, Instituto Nacional de Estadística. Encuesta Europea de Salud 2009. 2009. Available at <http://www.ine.es/metodologia/t15/t153042009cues.pdf> (accessed March 2015).

Mulder H, Cohen D, Scheffer H, Gispén-de Wied C, Arends J, Wilmink FW, Franke B, Egberts AC. 2009. HTR2C gene polymorphisms and the metabolic syndrome in patients with schizophrenia: a replication study. *Journal of Clinical Psychopharmacology* 29: 16-20.

Mulder H, Franke B, van der-Beek van der AA, Arends J, Wilmink FW, Scheffer H, Egberts AC. 2007. The association between HTR2C gene polymorphisms and the metabolic syndrome in patients with schizophrenia. *Journal of Clinical Psychopharmacology* 27: 338-343.

National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). 2002. Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III) final report. *Circulation* 106: 3143-3421.

Newcomer JW. 2004. Metabolic risk during antipsychotic treatment. *Clinical Therapeutics* 26: 1936-1946. Review.

No authors listed. 1998. Clinical Guidelines on the Identification, Evaluation, and Treatment of Overweight and Obesity in Adults--The Evidence Report. National Institutes of Health. *Obesity Research* 6 Suppl 2: 51S-209S. Review.

Osby U, Correia N, Brandt L, Ekblom A, Sparén P. 2000. Mortality and causes of death in schizophrenia in Stockholm county, Sweden. *Schizophrenia Research* 45: 21-28.

Ramírez-Prado D, Palazón-Bru A, Folgado-de-la Rosa DM, Carbonell-Torregrosa MA, Martínez-Díaz AM, Gil-Guillén VF. 2015. Predictive models for all-cause and cardiovascular mortality in type 2 diabetic inpatients. A cohort study. *International Journal of Clinical Practice* 69: 474-484.

Reynolds GP, Hill MJ, Kirk SL. 2006. The 5-HT_{2C} receptor and antipsychotic induced weight gain - mechanisms and genetics. *Journal of Psychopharmacology* 20(4 Suppl):15-18. Review.

Risselada AJ, Vehof J, Bruggeman R, Wilffert B, Cohen D, Al Hadithy AF, Arends J, Mulder H. 2012. Association between HTR_{2C} gene polymorphisms and the metabolic syndrome in patients using antipsychotics: a replication study. *Pharmacogenomics J* 12: 62-67.

Schreiner A, Niehaus D, Shuriquie NA, Aadamsoo K, Korcsog P, Salinas R, Theodoropoulou P, Fernández LG, Uçok A, Tessier C, Bergmans P, Hoeben D. 2012. Metabolic effects of paliperidone extended release versus oral olanzapine in patients with schizophrenia: a prospective, randomized, controlled trial. *Journal of Clinical Psychopharmacology* 32: 449-457. Erratum in: *Journal of Clinical Psychopharmacology* 32: 803.

Stahl SM, Mignon L, Meyer JM. 2009. Which comes first: atypical antipsychotic treatment or cardiometabolic risk? *Acta Psychiatrica Scandinavica* 119: 171-179. Review.

Stoner SC, Pace HA. 2012. Asenapine: a clinical review of a second-generation antipsychotic. *Clinical Therapeutics* 34: 1023-1040.

von Meyenburg C, Langhans W, Hrupka BJ. 2003. Evidence for a role of the 5-HT_{2C} receptor in central lipopolysaccharide-, interleukin-1 beta-, and leptin-induced anorexia. *Pharmacology Biochemistry and Behavior* 74:1025-1031.

Wallace TJ, Zai CC, Brandl EJ, Müller DJ. 2011. Role of 5-HT(2C) receptor gene variants in antipsychotic-induced weight gain. *Pharmacogenomics and Personalized Medicine* 4: 83-93.

World Health Organization. 2014. The top 10 causes of death. Available at <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs310/en/> (accessed March 2015).

Young SL, Taylor M, Lawrie SM. 2015. "First do no harm." A systematic review of the prevalence and management of antipsychotic adverse effects. *Journal of Psychopharmacology* 29: 353-362. Review.

Variable	Total n=166 n(%) / x±s	With MS n=68(41.0%) n(%) / x±s	p-value	Adj. OR (95% CI)	p-value
rs1414334 allele:					
C	33(19.9)	10(30.3)	0.164	0.42(0.17-1.04)	0.062
G	133(80.1)	58(43.6)		1	
Gender:					
Male	99(59.6)	45(45.5)	0.153	N/M	N/M
Female	67(40.4)	23(34.3)			
Age (years)	43.1±11.5	45.3±11.0	0.038	1.03(0.99-1.06)	0.158
Schizophrenia:					
Yes	92(55.4)	41(44.6)	0.293	N/M	N/M
No	74(44.6)	27(36.5)			
Years with the disorder	14.9±9.6	16.4±9.0	0.099	1.01(0.97-1.05)	0.654
Years with the current therapy	5.3±4.5	5.0±4.7	0.594	N/M	N/M
Therapy with a favorable metabolic profile:					
Yes	49(29.5)	19(38.8)	0.711	N/M	N/M
No	117(70.5)	49(41.9)			
Therapy with an unfavorable metabolic profile:					
Yes	137(82.5)	56(40.9)	0.960	N/M	N/M
No	29(17.5)	12(41.4)			
Antidepressants:					
Yes	47(28.3)	25(53.2)	0.044	2.12(1.00-4.49)	0.051
No	119(71.7)	43(36.1)		1	
Mood stabilizers:					
Yes	37(22.3)	17(45.9)	0.485	N/M	N/M
No	37(22.3)	51(39.5)			
Number of pack-years	11.6±17.5	14.8±22.3	0.073	1.02(1.00-1.04)	0.055
Sleeping hours	8.9±1.9	8.9±1.9	0.841	N/M	N/M
Physical activity at work and home	0.9±0.8	0.8±0.8	0.116	0.80(0.52-1.21)	0.286
Physical activity in leisure time	1.1±1.2	1.0±1.2	0.222	N/M	N/M
Fruit	1.1±1.2	1.2±1.3	0.469	N/M	N/M
Meat	1.1±0.9	1.0±0.8	0.203	N/M	N/M
Eggs	1.8±0.8	1.7±0.8	0.336	N/M	N/M
Fish	2.0±0.9	2.0±0.9	0.398	N/M	N/M
Pasta, rice and potatoes	1.1±0.9	1.1±0.9	0.714	N/M	N/M
Bread and cereals	0.5±0.9	0.4±0.9	0.294	N/M	N/M
Vegetables	1.1±1.2	1.3±1.2	0.137	N/M	N/M
Legumes	1.8±0.9	1.8±1.0	0.643	N/M	N/M
Cold meats	2.1±1.3	2.0±1.3	0.539	N/M	N/M
Milk products	0.7±1.0	0.6±1.0	0.622	N/M	N/M
Sweets	2.1±1.4	2.1±1.4	0.913	N/M	N/M

Variable	Total n=99 n(%) / x±s	With MS n=45(45.5%) n(%) / x±s	p-value	Adj. OR (95% CI)	p-value
rs1414334 allele:					
C	14(14.1)	5(35.7)	0.430	0.35(0.09-1.42)	0.141
G	85(85.9)	40(47.1)		1	
Age (years)	39.9±8.9	42.4±8.8	0.011	1.06(1.00-1.12)	0.036
Schizophrenia:					
Yes	62(62.6)	30(48.4)	0.448	N/M	N/M
No	37(37.4)	15(40.5)			
Years with the disorder	14.5±8.0	15.8±7.9	0.166	N/M	N/M
Years with the current therapy	5.4±4.6	5.2±4.9	0.635	N/M	N/M
Therapy with a favorable metabolic profile:					
Yes	27(27.3)	11(40.7)	0.564	N/M	N/M
No	72(72.7)	34(47.2)			
Therapy with an unfavorable metabolic profile:					
Yes	83(83.8)	39(47.0)	0.485	N/M	N/M
No	16(16.2)	6(37.5)			
Antidepressants:					
Yes	22(22.2)	13(59.1)	0.145	N/M	N/M
No	77(77.8)	32(41.6)			
Mood stabilizers:					
Yes	25(25.3)	15(60.0)	0.091	2.16(0.79-5.91)	0.134
No	74(74.7)	30(40.5)		1	
Number of pack-years	13.9±19.9	17.6±25.3	0.119	1.01(0.99-1.04)	0.418
Sleeping hours	8.9±2.1	8.7±2.1	0.432	N/M	N/M
Physical activity at work and home	0.9±0.9	0.8±0.8	0.140	N/M	N/M
Physical activity in leisure time	1.1±1.2	1.0±1.2	0.483	N/M	N/M
Fruit	1.3±1.2	1.4±1.3	0.231	N/M	N/M
Meat	1.0±0.8	0.9±0.7	0.488	N/M	N/M
Eggs	1.7±0.9	1.5±0.9	0.122	N/M	N/M
Fish	2.0±0.9	2.1±1.0	0.451	N/M	N/M
Pasta, rice and potatoes	1.1±0.9	1.1±0.9	0.685	N/M	N/M
Bread and cereals	0.4±0.8	0.3±0.8	0.287	N/M	N/M
Vegetables	1.4±1.2	1.5±1.2	0.374	N/M	N/M
Legumes	1.9±0.9	1.9±1.0	0.448	N/M	N/M
Cold meats	2.0±1.2	1.9±1.3	0.636	N/M	N/M
Milk products	0.7±1.0	0.7±1.0	0.805	N/M	N/M
Sweets	2.0±1.4	1.9±1.4	0.553	N/M	N/M

Variable	Total n=67 n(%) / x±s	With MS n=23(35.4%) n(%) / x±s	p-value	Adj. OR (95% CI)	p-value
rs1414334 allele:					
C	19(28.4)	5(26.3)	0.385	0.54(0.16-1.82)	0.318
G	48(71.6)	18(37.5)		1	
Age (years)	47.7±13.3	51.0±12.8	0.148	N/M	N/M
Schizophrenia:					
Yes	30(44.8)	11(36.7)	0.717	N/M	N/M
No	37(55.2)	12(32.4)			
Years with the disorder	15.4±11.6	17.6±10.9	0.269	N/M	N/M
Years with the current therapy	5.1±4.3	4.8±4.4	0.735	N/M	N/M
Therapy with a favorable metabolic profile:					
Yes	22(32.8)	8(36.4)	0.806	N/M	N/M
No	45(67.2)	15(33.3)			
Therapy with an unfavorable metabolic profile:					
Yes	54(80.6)	17(31.5)	0.344	N/M	N/M
No	13(19.4)	6(46.2)			
Antidepressants:					
Yes	25(37.3)	12(48.0)	0.069	2.74(0.95-7.90)	0.063
No	42(62.7)	11(26.2)		1	
Mood stabilizers:					
Yes	12(17.9)	2(16.7)	0.195	N/M	N/M
No	55(82.1)	21(38.2)			
Number of pack-years	8.2±12.6	9.6±14.3	0.517	N/M	N/M
Sleeping hours	8.9±1.6	9.2±1.5	0.348	N/M	N/M
Physical activity at work and home	1.0±0.8	1.0±0.8	0.648	N/M	N/M
Physical activity in leisure time	1.1±1.1	0.9±1.1	0.261	N/M	N/M
Fruit	0.9±1.1	0.9±1.2	0.732	N/M	N/M
Meat	1.2±1.0	1.2±0.9	0.958	N/M	N/M
Eggs	1.9±0.8	2.0±0.7	0.419	N/M	N/M
Fish	2.0±0.8	2.0±0.7	0.733	N/M	N/M
Pasta, rice and potatoes	1.2±0.9	1.0±0.9	0.363	N/M	N/M
Bread and cereals	0.7±1.1	0.6±1.1	0.834	N/M	N/M
Vegetables	0.7±1.0	0.9±1.1	0.454	N/M	N/M
Legumes	1.7±0.9	1.6±0.8	0.647	N/M	N/M
Cold meats	2.3±1.4	2.3±1.4	0.891	N/M	N/M
Milk products	0.7±1.1	0.6±1.1	0.617	N/M	N/M
Sweets	2.2±1.5	2.4±1.4	0.493	N/M	N/M

Title page

Title: Relationship between rs1414334 C/G polymorphism in the HTR2C gene and smoking in patients treated with atypical antipsychotics.

Title: Relación entre el polimorfismo rs1414334 C/G del gen HTR2C y tabaquismo en pacientes tratados con antipsicóticos atípicos.

Authors: José María Rico-Gomis*; Antonio Palazón-Bru**; Irene Triano-García***; Luis Fabián Mahecha-García*; Ana García-Monsalve***; Andrés Navarro-Ruiz***; Berta Villagordo-Peñalver*; Alicia Martínez-Hortelano*; Vicente Francisco Gil-Guillén**.

Authors' affiliations:

*: Department of Psychiatry, General University Hospital of Elche, Elche, Alicante, Spain.

** : Department of Clinical Medicine, Miguel Hernández University, San Juan de Alicante, Alicante, Spain.

***: Pharmacy Service, General University Hospital of Elche, Elche, Alicante, Spain.

Correspondence to: Prof. Antonio Palazón-Bru. Departamento de Medicina Clínica, Universidad Miguel Hernández, Carretera de Valencia - Alicante S/N, 03550 San Juan de Alicante, Alicante, España. Telephone: +34 965919449. Fax: +34 965919450. E-mail: antonio.pb23@gmail.com

Resumen

En pacientes psiquiátricos, otros autores han encontrado una asociación entre el alelo C del polimorfismo rs1414334 del gen HTR2C y el síndrome metabólico. Ninguno de ellos ha valorado si este alelo se asocia con el consumo de tabaco, por lo que se decidió realizar un estudio en una región española valorando esta cuestión. Estudio observacional transversal de una muestra de 166 pacientes adultos tratados con antipsicóticos atípicos en 2012-2013.

Variable principal: presencia del alelo C del polimorfismo rs1414334 del gen HTR2C.

Variables secundarias: número de paquetes-año (número de cigarrillos al día x número de años fumando ÷ 20), edad, sexo, esquizofrenia, años con el diagnóstico, criterios de síndrome metabólico y SCORE. Se construyó un modelo de regresión logística binaria por pasos para determinar asociaciones entre la variable principal y las variables secundarias del estudio y se calculó su área bajo la curva ROC (ABC). Del total de la muestra, 33 pacientes presentaron el alelo C del polimorfismo analizado (19.9%). El consumo de tabaco medio fue de 11.6 paquetes-año. El modelo multivariante arrojó los siguientes factores asociados al polimorfismo: mayor consumo tabáquico, ser mujer y no tener obesidad abdominal. El ABC fue de 0.706. Se ha encontrado asociación entre un mayor consumo de tabaco a lo largo de los años y la presencia del alelo C del polimorfismo rs1414334 del gen HTR2C. Se necesitan trabajos que corroboren nuestros resultados.

PALABRAS CLAVES: tabaquismo, farmacogenética, alelos, psiquiatría.

Abstract

In psychiatric patients an association has been found between the C allele of the rs1414334 polymorphism in the *HTR2C* gene and the metabolic syndrome. However, no study has yet evaluated whether this allele is associated with smoking. We therefore performed a study in a Spanish region assessing this issue. This was a cross-sectional study comprising a sample of 166 adult patients treated with atypical antipsychotics in 2012-2013. The primary variable was the presence of the C allele of the rs1414334 polymorphism in the *HTR2C* gene. Secondary variables were the number of pack-years (number of cigarettes per day x number of smoking years ÷ 20), age, gender, schizophrenia, years since diagnosis, metabolic syndrome criteria and SCORE. A stepwise binary logistic regression model was constructed to determine the associations between the primary and secondary variables, and their area under the ROC curve (AUC) was calculated. Of the total sample, 33 patients (19.9%) had the C allele of the polymorphism analyzed. Mean cigarette consumption was 11.6 pack-years. The multivariate analysis showed the following factors were associated with the polymorphism: higher cigarette consumption, being a woman, and not having abdominal obesity. The AUC was 0.706. An association was found between increased cigarette consumption over the years and the presence of the C allele of the rs1414334 polymorphism in the *HTR2C* gene.

KEYWORDS: smoking, pharmacogenetics, alleles, Psychiatry.

The *HTR2C* receptor has various functions, including appetite regulation and glucose homeostasis. It is also associated with the use of psychoactive substances, as well as being linked to diseases such as cyclothymic disorder, suicide or premature ejaculation (The Weizmann Institute of Science Crown Human Genome Centre, 2014).

The existing literature on the *HTR2C* rs1414334 polymorphism focuses on the relationship between the presence of the C allele of this polymorphism in psychiatric patients receiving antipsychotics and the possible link with the development of the metabolic syndrome, assessing each of the components of this syndrome individually as well as altogether. The results of these studies generally show an association between the C allele of this polymorphism and the metabolic syndrome (Gregoor et al., 2010; Hoekstra et al., 2010; Houston et al., 2012; Klemettilä et al., 2010; Ma et al., 2014; Mulder et al., 2007a; Mulder et al., 2007b; Mulder et al., 2009; Rico-Gomis et al., 2016; Risselada et al., 2012). In other words, these patients have an increased cardiovascular risk. Moreover, we must bear in mind that there is another major risk factor in the development of cardiovascular disease that is not contemplated in the criteria for the metabolic syndrome, which is smoking (Conroy et al., 2003; Wilson, D'Agostino, Levy, Belanger, Silbershatz & Kannel, 1998). None of the previous studies have evaluated whether patients with this allele have an association with smoking (Gregoor et al., 2010; Hoekstra et al., 2010; Houston et al., 2012; Klemettilä et al., 2010; Ma et al., 2014; Mulder et al., 2007a; Mulder et al., 2007b; Mulder et al., 2009; Rico-Gomis et al., 2016; Risselada et al., 2012). This is an important issue because animal models have shown that the *HTR2C* receptor modulates nicotine addiction in mice and that stimulation of the *HTR2C* receptors reduces dopamine function at the mesolimbic level (Guy and Fletcher, 2014), decreasing the stimulating effects of nicotine (Fletcher, Lê & Higgins, 2008). Given the lack of studies (Gregoor et al., 2010; Hoekstra et al., 2010; Houston et al.,

2012; Klemettilä et al., 2010; Ma et al., 2014; Mulder et al., 2007a; Mulder et al., 2007b; Mulder et al., 2009; Rico-Gomis et al., 2016; Risselada et al., 2012), the possible association between smoking and this receptor, and that tobacco dependence has been found with other genes (Barrot, Sánchez, Abellana, Ortega & Gené, 2013; Fletcher et al., 2008; Guy and Fletcher, 2014; Saccone et al., 2007; Verde et al., 2011; Walton, Johnstone, Munafò, Neville & Griffiths, 2001), we decided to conduct a study to evaluate the possible association between smoking and the C allele of the *HTR2C* rs1414334 polymorphism in psychiatric patients with atypical antipsychotics. The results will help to provide scientific evidence on consumption of toxic substances in these patients and to improve the clinical guidelines for dual pathology and thus improve the success of cessation treatments in this population (San et al., 2016).



Methods

Ethical considerations

Before participating in the study all patients were properly informed and signed an informed consent prior to their inclusion in the study. The study was approved by the Ethics and Research Committee of the General University Hospital of Elche on November 20, 2012. All the procedures followed were in accordance with the Helsinki Declaration, as revised in 2004.

Study population

The study population comprised psychiatric patients treated with atypical antipsychotics in the Department of Health 20 (General University Hospital of Elche). This department is located in the Valencian Community, which is a Mediterranean region of approximately 5

million inhabitants, located in southeast Spain. In this department, health coverage for psychiatric patients is universal and free.

Study design and participants

This was a cross-sectional study of a sample of all adult patients attending the mental health services of Health Department 20 between December 2012 and June 2013 who agreed to participate in the study voluntarily. Inclusion criteria required that patients had to be diagnosed by their psychiatrist with at least one of these conditions: 1) schizophrenia; 2) schizophreniform disorder; 3) schizoaffective disorder; 4) other psychotic disorders; 5) bipolar disorder with treatment that included continuous antipsychotic medication (American Psychiatric Association, 2000). Additionally, all patients had to be on treatment with atypical antipsychotics (clozapine, olanzapine, risperidone, quetiapine, aripiprazole, ziprasidone, amisulpride, asenapine and paliperidone), for at least three months. Patients taking this type of drug were chosen because the *HTR2C* receptor is involved in its mechanism of action and this gene is in turn associated with the use of psychoactive substances (The Weizmann Institute of Science Crown Human Genome Centre, 2014).

Variables and measurements

The primary study variable was the presence of the C allele of the rs1414334 polymorphism in the *HTR2C* gene. A venous blood sample was obtained from each selected patient (EDTA tube). Genomic DNA was isolated and purified from buffy coat samples using the semi-automated QIAcube system (Qiagen, Hilden, Germany) according to the manufacturer's instructions. Extracted DNA was used for genotyping. Analyses of the polymorphism (rs1414334 C/G) were performed using a Taqman allelic discrimination assay

(C_7455701_10, Applied Biosystems, Madrid, Spain) on a real-time PCR apparatus (Applied Biosystems 7300) (http://www.ncbi.nlm.nih.gov/projects/SNP/snp_ref.cgi?rs=1414334).

The secondary variables were: age (years), gender, schizophrenia (yes/no), years since diagnosis of the disorder, number of pack-years (number of cigarettes per day \times number of years of smoking \div 20), metabolic syndrome criteria (abdominal obesity, hypertriglyceridemia, hypertension, abnormal HDL-c and insulin resistance) and SCORE (%) (Conroy et al., 2003; Grundy et al., 2004). The main diagnosis and its duration, age and gender were obtained from the patients' medical records. The number of cigarettes and the time each subject had smoked was obtained by personal interview. The metabolic syndrome criteria were obtained through measurements of blood pressure (systolic and diastolic), blood tests (total cholesterol, HDL-c, triglycerides and fasting glucose) and abdominal circumference. These measurements were performed according to the applicable clinical guidelines (American Diabetes Association, 2012; "Clinical Guidelines on", 1998; Mancia et al., 2007; National Cholesterol Education Program Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults, 2002). Finally, the SCORE was calculated using systolic blood pressure, age, gender, atherogenic index (total cholesterol \div HDL-c) and smoking as a binary variable (smoking or no smoking).

Sample size

Given that an a priori calculation of sample size was not performed, we calculated the statistical power of the sample during the study period: 166 patients, of whom 33 had the C allele of the polymorphism. To estimate an area under the ROC curve (AUC) different from 0.5, assuming an AUC of 0.70 and a confidence level of 95%, a power of 94.43% was obtained (Hanley & McNeil, 1982).

Statistical methods

Qualitative variables were described by absolute and relative frequencies, and quantitative variables using means and standard deviations. Raw odds ratios (ORs) were calculated to determine possible associations between the secondary variables and our primary variable. To obtain the adjusted ORs, a stepwise binary logistic regression model was constructed, considering that we could only enter a maximum of 3 variables (one for every 10 events). The steps were to obtain all possible combinations of the explanatory variables (231) and to calculate the AUC of the resulting model with that combination, keeping the combination with the highest AUC (the model with the greatest discriminatory power) (Azrak et al., 2015; Gutiérrez-Gómez et al., 2015; López-Bru, Palazón-Bru, Folgado-de la Rosa & Gil-Guillén, 2015; Ramírez-Prado et al., 2015). The type I error was set at 5% and for each relevant parameter its associated confidence interval (CI) was calculated. The statistical packages used were R 2.13.2. and IBM SPSS Statistics 19.

Results

Of a total of 166 patients treated with atypical antipsychotics, 33 had the C allele of the polymorphism analyzed (19.9%, 95% CI: 13.8-26.0%). Table 1 shows the descriptive and analytical characteristics of our patient sample. We highlight a mean age of 43.1 years, 55.4% with schizophrenia and mean number of years with the primary diagnosis of 14.9. Tobacco consumption was 11.6 pack-years on average. Finally, the metabolic syndrome criteria were highly prevalent (abdominal obesity, 66.3%; hypertriglyceridemia, 38.6%; hypertension, 34.9%; abnormal HDL-c, 33.1%; insulin resistance, 18.7%).

Univariate analysis of the associated factors (Table 1) showed a statistically significant association ($p < 0.05$) between the C allele of the polymorphism and being a woman and greater tobacco consumption, while not having schizophrenia remained close to statistical significance ($0.05 < p < 0.10$). After adjusting with the best combination of factors (AUC=0.706), we found that higher tobacco consumption, being a woman and not having abdominal obesity were associated with the allele analyzed. The model that included these factors was highly significant ($p = 0.002$).

Figure 1 shows the predicted probabilities of the presence of the C allele of our polymorphism. These probabilities increased as the patient's tobacco consumption increased. Moreover, being a woman and not having abdominal obesity indicated a greater likelihood of having this allele.

Discussion

Summary

In an innovative way, this study identified the association between tobacco consumption measured in pack-years and the presence of the C allele of the rs1414334 polymorphism in the *HTR2C* gene. This association was direct; that is, the higher the patient's tobacco consumption, the higher the probability of having this allele. Moreover, it was found that being a woman and not having abdominal obesity were associated with having this allele.

Strengths and limitations of the study

The main strength of this work is the research question addressed. We found no studies determining the association between smoking and the C allele of the polymorphism studied,

such that our results are novel. Furthermore, all possible combinations of variables were tested to obtain the best multivariate model and the power of the sample was near 95%, when most studies use powers of 80% and 90%.

To minimize selection bias, patient data were collected over a specific period of time. Regarding information bias, the data were carefully and exhaustively collected by the research team. Finally, confounding bias was minimized using the best combination of a total of 231.

Our finding is probably related to the X-bound character of *HTR2C* (i.e., men are hemizygotes) and loss of statistical power. In addition, some second-generation antipsychotics, including asenapine, clozapine, olanzapine and sertindole, are relatively potent 5-HT receptor antagonists and others, including amisulpride, asenapine, clozapine, amisulpride, lurasidone and risperidone, have high affinity for 5-HT receptors. The effects of these second-generation antipsychotics may distort a possible relationship with genetic variations in receptor activity. Therefore, the relationship between the 5-HT_{2C} polymorphism and smoking is possibly due to camouflage by receptor binding caused by the current drug treatment. On the other hand, smoking was measured by interview, instead of expired CO.

Comparison with the existing literature

When assessing the association between tobacco consumption and the allele examined, we found no studies with which to compare our results because previous studies did not consider smoking among their variables (Gregoor et al., 2010; Hoekstra et al., 2010; Houston et al., 2012; Klemettilä et al., 2010; Ma et al., 2014; Mulder et al., 2007a; Mulder et al., 2007b; Mulder et al., 2009; Rico-Gomis et al., 2016; Risselada et al., 2012). We believe that this association may be related to the role of the *HTR2C* receptor in modulating nicotine in the

brain, since similar behavior has been seen in animal models using mice (Fletcher et al., 2008; Guy & Fletcher, 2014). However, this should be corroborated through genetic and experimental studies.

With respect to the other associations found, gender is consistent, since this gene is located on chromosome X. Finally, the association between abdominal obesity and this allele (not significant in our study) is not clear in the previous two studies published on the subject, since one of them found a direct association and the other found no association between these two variables (OR close to 1) (Mulder et al., 2007a; Risselada et al., 2012).

The C allele was present in approximately one in every five patients treated with atypical antipsychotics, which is similar to the results found by others (Hoekstra et al., 2010; Mulder et al., 2007a; Mulder et al., 2007b; Mulder et al., 2009; Risselada et al., 2012).

Implications to research and practice

Given that tobacco consumption was associated with the C allele of the *HTR2C* rs1414334 polymorphism, if these results are confirmed by other studies, we will be able to determine which patients are most likely to have high tobacco consumption and carry out early intervention to attempt to partially decrease or completely eliminate the patient's smoking habit. In turn, this would reduce their cardiovascular risk (Prescott et al., 1998), which is higher than in the general population (McEvoy et al., 2005; Newcomer & Hennekens, 2007; Saha, Chant & McGrath, 2007). According to the results obtained, a study could be carried out analyzing the C allele in a sample with a high number of subjects, comparing the smoking population with the nonsmoking population, including men and women, and stratifying by psychiatric history and by metabolic syndrome. Additionally, variables related to smoking,

such as cessation attempts, success/failure in discontinuation and drugs used for smoking cessation could be included.

Conclusions

This study found a direct association between increased consumption of tobacco over the years and the presence of the C allele of the rs1414334 polymorphism in the *HTR2C* gene. Since we have found no reports evaluating this association, studies to corroborate our results are needed. If this association is verified, we will know which patients treated with atypical antipsychotics are more likely to have a high tobacco consumption.

Acknowledgements

The authors thank Maria Repice and Ian Johnstone for their translation services and review of the final version of this paper.

Conflict of interest statement

Nothing to declare.

References

American Diabetes Association. (2012). Standards of medical care in diabetes--2012.

Diabetes Care, 35 Suppl 1, S11-63. doi: 10.2337/dc12-s011

American Psychiatric Association. (2000). *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders. 4th edition*. Washington: American Psychiatric Press.

Azrak, C., Palazón-Bru, A., Baeza-Díaz, M.V., Folgado-De la Rosa, D.M., Hernández-Martínez, C., Martínez-Toldos, J.J. & Gil-Guillén, V.F. (2015). A predictive screening tool to detect diabetic retinopathy or macular edema in primary health care: construction, validation and implementation on a mobile application. *PeerJ*, 3, e1404. doi: 10.7717/peerj.1404

Barrot, C., Sánchez, C., Abellana, R., Ortega, M. & Gené, M. (2013). Polimorfismos genéticos como indicadores de la vulnerabilidad individual a la adicción al tabaco. *Medicina Clínica (Barcelona)*, 140, 49-52. doi: 10.1016/j.medcli.2012.05.041

Conroy, R.M., Pyörälä, K., Fitzgerald, A.P., Sans, S., Menotti, A., De Backer, G., De Bacquer, D., Ducimetière, P., Jousilahti, P., Keil, U., Njølstad, I., Oganov, R.G., Thomsen, T., Tunstall-Pedoe, H., Tverdal, A., Wedel, H., Whincup, P., Wilhelmsen, L. & Graham, I.M.; SCORE project group. (2003). Estimation of ten-year risk of fatal cardiovascular disease in Europe: the SCORE project. *European Heart Journal*, 24, 987-1003. doi: 10.1016/S0195-668X(03)00114-3

Fletcher, P.J., Lê, A.D. & Higgins, G.A. (2008). Serotonin receptors as potential targets for modulation of nicotine use and dependence. *Progress in Brain Research*, 172, 361-383. doi: 10.1016/S0079-6123(08)00918-7

Gregoor, J.G., Mulder, H., Cohen, D., van Megen, H.J., Egberts, T.C., Heerdink, E.R. & van der Weide, J. (2010). Combined HTR2C-LEP genotype as a determinant of obesity in patients using antipsychotic medication. *Journal of Clinical Psychopharmacology* 30, 702-705. doi: 10.1097/JCP.0b013e3181fa05a2

Grundy, S.M., Brewer, H.B. Jr, Cleeman, J.I., Smith, S.C. Jr & Lenfant, C; American Heart Association; National Heart, Lung, and Blood Institute. (2004). Definition of metabolic syndrome: Report of the National Heart, Lung, and Blood Institute/American Heart Association conference on scientific issues related to definition. *Circulation*, 109, 433-438. doi: 10.1161/01.CIR.0000111245.75752.C6

Guy, E.G. & Fletcher, P.J. (2014). Responding for a conditioned reinforcer, and its enhancement by nicotine, is blocked by dopamine receptor antagonists and a 5-HT(2C) receptor agonist but not by a 5-HT(2A) receptor antagonist. *Pharmacology Biochemistry and Behavior* 125, 40-47. doi: 10.1016/j.pbb.2014.08.006

Gutiérrez-Gómez, T., Cortés, E., Palazón-Bru, A., Peñarrieta-de Córdova, I., Gil-Guillén, V.F. & Ferrer-Diego, R.M. (2015). Six simple questions to detect malnutrition or malnutrition risk in elderly women. *PeerJ*, 3, e1316. doi: 10.7717/peerj.1316

Hanley, J.A. & McNeil, B.J. (1982). The meaning and use of the area under a receiver operating characteristic (ROC) curve. *Radiology*, 143, 29-36. doi: 10.1148/radiology.143.1.7063747

Hoekstra, P.J., Troost, P.W., Lahuis, B.E., Mulder, H., Mulder, E.J., Franke, B., Buitelaar, J.K., Anderson, G.M., Scahill, L. & Minderaa, R.B. (2010). Risperidone-induced weight gain in referred children with autism spectrum disorders is associated with a common polymorphism in the 5-hydroxytryptamine 2C receptor gene. *Journal of Child and Adolescent Psychopharmacology*, 20, 473-477. doi: 10.1089/cap.2009.0071

Houston, J.P., Kohler, J., Bishop, J.R., Ellingrod, V.L., Ostbye, K.M., Zhao, F., Conley, R.R., Poole Hoffmann, V. & Fijal, B.A. (2012). Pharmacogenomic associations with weight gain in olanzapine treatment of patients without schizophrenia. *Journal of Clinical Psychiatry*, 73, 1077-1086. doi: 10.4088/JCP.11m06916

Klemettilä, J.P., Kampman, O., Seppälä, N., Viikki, M., Hämäläinen, M., Moilanen, E., Mononen, N., Lehtimäki, T. & Leinonen, E. (2015). Association study of the HTR2C, leptin

and adiponectin genes and serum marker analyses in clozapine treated long-term patients with schizophrenia. *European Psychiatry*, 30, 296-302. doi: 10.1016/j.eurpsy.2014.08.006

López-Bru, D., Palazón-Bru, A., Folgado-de la Rosa, D.M. & Gil-Guillén, V.F. (2015). Scoring System for Mortality in Patients Diagnosed with and Treated Surgically for Differentiated Thyroid Carcinoma with a 20-Year Follow-Up. *PLoS One*, 10, e0128620. doi: 10.1371/journal.pone.0128620

Ma, X., Maimaitirexiati, T., Zhang, R., Gui, X., Zhang, W., Xu, G. & Hu, G. (2014). HTR2C polymorphisms, olanzapine-induced weight gain and antipsychotic-induced metabolic syndrome in schizophrenia patients: a meta-analysis. *International Journal of Psychiatry in Clinical Practice*, 18, 229-242. doi: 10.3109/13651501.2014.957705

Mancia, G., De Backer, G., Dominiczak, A., Cifkova, R., Fagard, R., Germano, G., Grassi, G., Heagerty, A.M., Kjeldsen, S.E., Laurent, S., Narkiewicz, K., Ruilope, L., Rynkiewicz, A., Schmieder, R.E., Boudier, H.A., Zanchetti, A., Vahanian, A., Camm, J., De Caterina, R., Dean, V., Dickstein, K., Filippatos, G., Funck-Brentano, C., Hellems, I., Kristensen, S.D., McGregor, K., Sechtem, U., Silber, S., Tendera, M., Widimsky, P., Zamorano, J.L., Erdine, S., Kiowski, W., Agabiti-Rosei, E., Ambrosioni, E., Lindholm, L.H., Viigimaa, M., Adamopoulos, S., Agabiti-Rosei, E., Ambrosioni, E., Bertomeu, V., Clement, D., Erdine, S., Farsang, C., Gaita, D., Lip, G., Mallion, J.M., Manolis, A.J., Nilsson, P.M., O'Brien, E., Ponikowski, P., Redon, J., Ruschitzka, F., Tamargo, J., van Zwieten, P., Waeber, B & Williams, B. (2007). 2007 Guidelines for the Management of Arterial Hypertension: The

Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *Journal of Hypertension*, 25, 1105-1187. doi: 10.1097/HJH.0b013e3281fc975a

McEvoy, J.P., Meyer, J.M., Goff, D.C., Nasrallah, H.A., Davis, S.M., Sullivan, L., Meltzer, H.Y., Hsiao, J., Scott Stroup, T., Lieberman, J.A. (2005). Prevalence of the metabolic syndrome in patients with schizophrenia: baseline results from the Clinical Antipsychotic Trials of Intervention Effectiveness (CATIE) schizophrenia trial and comparison with national estimates from NHANES III. *Schizophrenia Research*, 80, 19-32. doi: 10.1016/j.schres.2005.07.014

Mulder, H., Franke, B., van der-BEEK van der, A.A., Arends, J., Wilmink, F.W., Scheffer, H. & Egberts, A.C. (2007). The association between HTR2C gene polymorphisms and the metabolic syndrome in patients with schizophrenia. *Journal of Clinical Psychopharmacology*, 27, 338-343. doi: 10.1097/JCP.0b013e3180a76dc0

Mulder, H., Franke, B., van der-BEEK van der, A.A., Arends, J., Wilmink, F.W., Egberts, A.C. & Scheffer, H. (2007). The association between HTR2C polymorphisms and obesity in psychiatric patients using antipsychotics: a cross-sectional study. *Pharmacogenomics Journal*, 7, 318-324. doi: 10.1038/sj.tpj.6500422

Mulder, H., Cohen, D., Scheffer, H., Gispen-de Wied, C., Arends, J., Wilmink, F.W., Franke, B. & Egberts, A.C. (2009). HTR2C gene polymorphisms and the metabolic syndrome in patients with schizophrenia: a replication study. *Journal of Clinical Psychopharmacology*, 29, 16-20. doi: 10.1097/JCP.0b013e3181934462

National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). (2002). Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III) final report. *Circulation*, 106, 3143-3421.

Newcomer, J.W. & Hennekens, C.H. (2007). Severe mental illness and risk of cardiovascular disease. *JAMA*, 298, 1794-1796. doi: 10.1001/jama.298.15.1794

(1998). Clinical Guidelines on the Identification, Evaluation, and Treatment of Overweight and Obesity in Adults--The Evidence Report. National Institutes of Health. *Obesity Research*, 6 Suppl 2, 51S-209S. doi: 10.1002/j.1550-8528.1998.tb00690.x

Prescott, E., Hippe, M., Schnohr, P., Hein, H.O. & Vestbo, J. (1998). Smoking and risk of myocardial infarction in women and men: longitudinal population study. *BMJ*, 316, 1043-1047. doi: 10.1136/bmj.316.7137.1043

Ramírez-Prado, D., Palazón-Bru, A., Folgado-de la Rosa, D.M., Carbonell-Torregrosa, M.Á., Martínez-Díaz, A.M., Martínez-St John, D.R. & Gil-Guillén, V.F. (2015). A four-year cardiovascular risk score for type 2 diabetic inpatients. *PeerJ*, 3, e984. doi: 10.7717/peerj.984

Rico-Gomis, J.M., Palazón-Bru, A., Triano-García, I., Mahecha-García, L.F., García-Monsalve, A., Navarro-Ruiz, A., Villagordo-Peñalver, B., Jiménez-Abril, J., Martínez-Hortelano, A. & Gil-Guillén, V.F. (2016). Association between the HTR2C rs1414334 C/G gene polymorphism and the development of the metabolic syndrome in patients treated with atypical antipsychotics. *PeerJ*, 4, e2163. doi: 10.7717/peerj.2163

Risselada, A.J., Vehof, J., Bruggeman, R., Wilffert, B., Cohen, D., Al Hadithy, A.F., Arends, J. & Mulder, H. (2012). Association between HTR2C gene polymorphisms and the metabolic syndrome in patients using antipsychotics: a replication study. *Pharmacogenomics Journal*, 12, 62-67. doi: 10.1038/tpj.2010.66

Saccone, S.F., Hinrichs, A.L., Saccone, N.L., Chase, G.A., Konvicka, K., Madden, P.A., Breslau, N., Johnson, E.O., Hatsukami, D., Pomerleau, O., Swan, G.E., Goate, A.M., Rutter, J., Bertelsen, S., Fox, L., Fugman, D., Martin, N.G., Montgomery, G.W., Wang, J.C., Ballinger, D.G., Rice, J.P. & Bierut, L.J. (2007). Cholinergic nicotinic receptor genes implicated in a nicotine dependence association study targeting 348 candidate genes with 3713 SNPs. *Human Molecular Genetics*, 16, 36-49. doi: 10.1093/hmg/ddl438

Saha, S., Chant, D. & McGrath, J. (2007). A systematic review of mortality in schizophrenia: is the differential mortality gap worsening over time? *Archives of General Psychiatry*, 64, 1123-1131. doi: 10.1001/archpsyc.64.10.1123

San, L., Arranz, B., Dual Pathology Clinical Practice Guide, E.G., Arrojo, M., Becoña, E., Bernardo, M., Caballero, L., Castells, X., Cunill, R., Florez, G., Franco, M.D., Garriga, M., Goikolea, J.M., González-Pinto, A., Landabaso, M., López, A., Martínez-Raga, J., Merino, A., Paramo, M., Rubio, G., Safont, G., Saiz, P.A., Solà, I., Tirado, J., Torrens, M., Zorrilla, I. (2016). Clinical guideline for the treatment of dual pathology in the adult population. *Adicciones*, 28, 3-5. doi: 10.20882/adicciones.784

The Weizmann Institute of Science Crown Human Genome Centre. (2014). *GeneCards*. Retrieved from <http://www.genecards.org/cgi-bin/carddisp.pl?gene=HTR2C>

Verde, Z., Santiago, C., Rodríguez González-Moro, J.M., de Lucas Ramos, P., López Martín, S., Bandrés, F., Lucia, A. & Gómez-Gallego, F. (2011). 'Smoking genes': a genetic association study. *PLoS One*, 6, e26668. doi: 10.1371/journal.pone.0026668

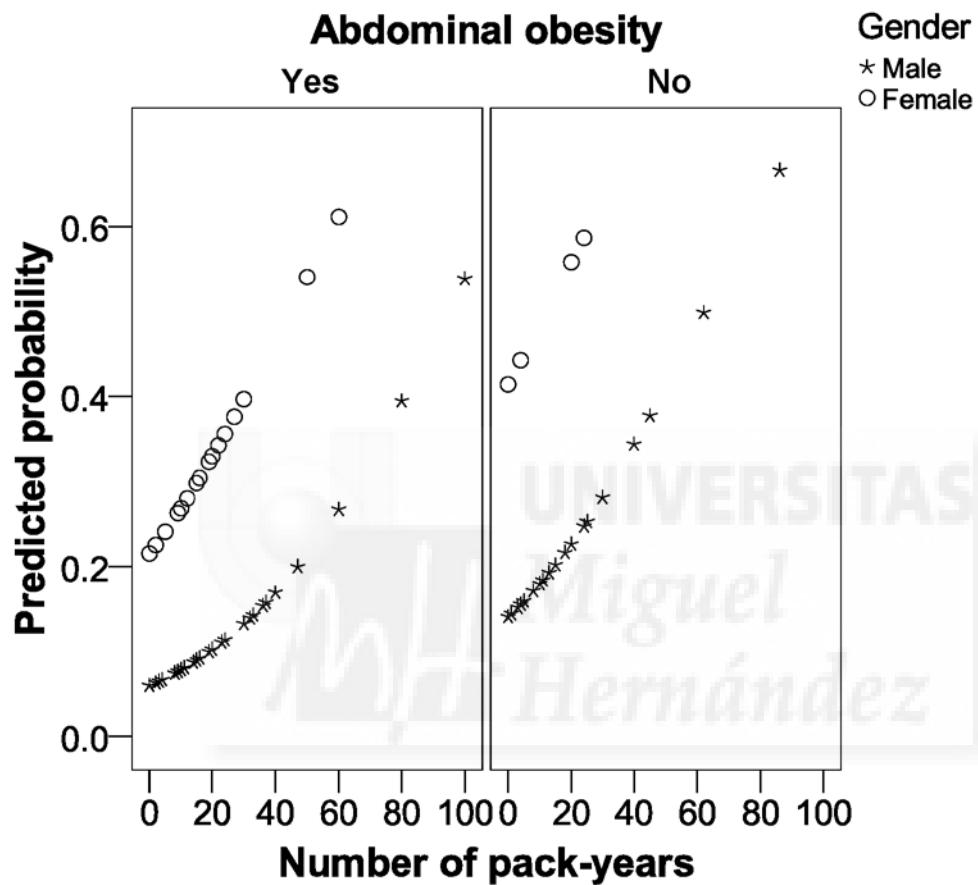
Walton, R., Johnstone, E., Munafò, M., Neville, M. & Griffiths, S. (2001). Genetic clues to the molecular basis of tobacco addiction and progress towards personalized therapy. *Trends in Molecular Medicine*, 7, 70-76. doi: 10.1016/S1471-4914(01)01915-3

Wilson, P.W., D'Agostino, R.B., Levy, D., Belanger, A.M., Silbershatz, H. & Kannel, W.B. (1998). Prediction of coronary heart disease using risk factor categories. *Circulation*, 97, 1837-1847. doi: 10.1161/01.CIR.97.18.1837



Figures

Figure 1: Predicted probabilities of the presence of the C allele of the *HTR2C* rs1414334 polymorphism according to specific variables in the multivariate model.



Goodness of fit: $p=0.002$.

Tables

Table 1: Descriptive and analytical characteristics of the patients diagnosed with psychiatric disorders in a Spanish region: analysis of the rs1414334 C polymorphism in the *HTR2C* gene.

Variable	Total n=166 n(%) / $\bar{x} \pm s$	Raw OR (95% CI)	p-value	Adj. OR (95% CI)	p-value
Age (years)	43.1 \pm 11.5	1.02(0.98-1.05)	0.318	N/M	N/M
Gender, female	67(40.4)	2.40(1.11-5.22)	0.027	4.31(1.67-11.17)	0.003
Schizophrenia	92(55.4)	0.52(0.24-1.12)	0.094	N/M	N/M
Years with the disorder	14.9 \pm 9.6	0.99(0.95-1.03)	0.486	N/M	N/M
Number of pack-years	11.6 \pm 17.5	1.02(1.00-1.04)	0.057	1.03(1.01-1.05)	0.008
Abdominal obesity ^a	110(66.3)	0.70(0.31-1.58)	0.399	0.39(0.15-1.01)	0.053
Hypertriglyceridemia ^a	64(38.6)	0.53(0.23-1.23)	0.130	N/M	N/M
Hypertension ^a	58(34.9)	0.76(0.33-1.73)	0.511	N/M	N/M
Abnormal HDL-c ^a	55(33.1)	0.85(0.37-1.94)	0.698	N/M	N/M
Insulin resistance ^a	31(18.7)	0.54(0.18-1.67)	0.261	N/M	N/M
SCORE (%)	0.80 \pm 1.51	1.20(0.96-1.50)	0.107	N/M	N/M

Abbreviations: n(%), absolute frequency (relative frequency); $\bar{x} \pm s$, mean \pm standard deviation; Adj. OR, adjusted odds ratio; Raw OR, raw odds ratio; CI, confidence interval; N/M, not in the model.

Goodness-of-fit of the multivariate model: $X^2=14.80$, $p=0.002$; area under the ROC curve=0.706 (95% CI: 0.603-0.810, $p<0.001$).

^a Criteria for Clinical Diagnosis of the Metabolic Syndrome (ATP III).