

Gradu Amaierako Lana / Trabajo Fin de Grado
Odontologiako gradua / Grado en odontología

Salud bucodental en personas con esquizofrenia y posible relación con el tratamiento farmacológico

Revisión sistemática y meta-análisis

Egilea /Autor:
Unai Fernández Martín

Zuzendaria / Director/a:
Teresa Morera Herreras
Unax Lertxundi Etxebarria

© 2018, Izen-abizenak jarri babes dezakezu, edo, bestela, CC lizentzia batekin. / Se puede proteger poniendo nombre y apellidos/o con una Licencia CC:

<http://es.creativecommons.org/blog/licencias/>

ÍNDICE DE CONTENIDO

ÍNDICE DE TABLAS/ ÍNDICE DE FIGURAS

ABREVIATURAS

RESUMEN

1. INTRODUCCIÓN	1
1.1. Esquizofrenia.....	1
1.2. Fármacos antipsicóticos	2
1.3. Salud bucodental de las personas con esquizofrenia	3
2. HIPÓTESIS Y OBJETIVOS.....	6
3. MATERIAL Y MÉTODOS.....	7
3.1. Revisión sistemática y meta-análisis	7
3.1.1. Preguntas acerca del enfoque.....	7
3.1.2. Preguntas PICO.	7
3.1.3. Estrategia de búsqueda.....	8
3.1.4. Estrategia de selección	8
3.1.5. Variables de salud bucodental analizadas	9
3.1.6. Estadística	9
3.1.6.1. <i>Forest plot</i>	9
3.1.6.2. Heterogeneidad estadística	10
3.2. Búsqueda de frecuencia de reacciones adversas orales de fármacos antipsicóticos.....	11
4. RESULTADOS	12
4.1. Selección de estudios.....	12
4.2. Meta-análisis	13

4.2.1. Índice de dientes cariados, ausentes y obturados (DMFT).....	13
4.2.2. Índice de dientes cariados (DT)	14
4.2.3. Índice de dientes ausentes (MT)	14
4.2.4. Índice de dientes obturados (FT)	15
4.2.5. Edentulismo	17
4.3. Relación entre la salud bucodental y los fármacos antipsicóticos.....	19
5. DISCUSIÓN	22
6. CONCLUSIONES.....	28
7. BIBLIOGRAFÍA.....	30
8. ANEXOS	36

ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1: Información básica sobre los estudios incluidos en el meta-análisis para la valoración de los índices DMFT, MT, DT y FT	16
Tabla 2: Información básica de los estudios sobre edentulismo incluidos en el meta-análisis.....	18
Tabla 3: Principales efectos adversos con repercusión oral de los antipsicóticos comercializados en España de acuerdo a la información referida en las fichas técnicas.....	21

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1: Diagrama de flujo PRISMA de la búsqueda y selección de estudios incluidos en el meta-análisis	12
Figura 2: Resultados del meta-análisis del índice de dientes cariados, ausentes y obturados (DMFT) en personas con esquizofrenia respecto al grupo control.....	13
Figura 3: Resultados del meta-análisis del índice de dientes cariados (DT) en personas con esquizofrenia respecto al grupo control.....	14
Figura 4: Resultados del meta-análisis del índice de dientes ausentes (MT) en personas con esquizofrenia respecto al grupo control.....	14
Figura 5: Resultados del meta-análisis del índice de dientes obturados (FT) en personas con esquizofrenia respecto al grupo control.....	15
Figura 6: Resultados del meta-análisis sobre el edentulismo entre los pacientes psiquiátricos frente al grupo control	17

ABREVIATURAS

ACB: escala de carga cognitiva anticolinérgica

ADS: escala de fármacos anticolinérgicos

ARS: escala de riesgo anticolinérgico

DE: desviación estándar

DM: diferencia media

DMFT (decayed, missing, and filled teeth): dientes cariados, ausentes y obturados

DT (decayed teeth): dientes cariados

FT (filled teeth): dientes obturados

HGS: hipofunción de las glándulas salivales

IC: intervalo de confianza

MT (missing teeth): dientes ausentes

OMS: Organización Mundial de la Salud

OR: Odds Ratio

SEP: síntomas extrapiramidales

RESUMEN

Introducción: La esquizofrenia es el trastorno psiquiátrico con mayor impacto en la calidad de vida de las personas que la padecen. A pesar de que la salud bucodental supone una parte importante de la salud física y mental, en estas personas recibe poca atención, aumentando el riesgo de sufrir enfermedades sistémicas asociadas. Se ha sugerido que el tratamiento farmacológico que reciben estos pacientes podría favorecer un deterioro de su salud bucodental.

Objetivo: Estudiar la salud bucodental de pacientes hospitalizados o ambulatorios con diagnóstico de esquizofrenia en comparación con la de la población general y su posible relación con el tratamiento farmacológico.

Material y métodos: Se realizó una revisión sistemática y meta-análisis para comparar el índice DMFT global e individualizado (dientes cariados (DT), ausentes (MT) y obturados (FT)) y la tasa de edentulismo de las personas con esquizofrenia con las de la población general. Asimismo, se realizó una búsqueda de las reacciones adversas relacionadas con la alteración del flujo salival y el efecto anticolinérgico de los fármacos antipsicóticos típicos y atípicos comercializados en España.

Resultados: El meta-análisis reveló que las personas con esquizofrenia presentan un mayor índice de DMFT, DT y MT, mientras que el índice de FT fue menor con respecto a la población general. Por otro lado, las personas con patología psiquiátrica tienen hasta 2.89 veces más de riesgo de perder la dentición que la población general. Los estudios incluidos en el meta-análisis no analizaron como variable la medicación de los pacientes. Sin embargo, el análisis exploratorio de los efectos adversos orales de los antipsicóticos lo señala como un factor muy relevante a tener en cuenta en futuros estudios.

Conclusiones: Las personas con esquizofrenia presentan una peor salud bucodental respecto a la población general, siendo necesario promover la implantación de programas de prevención y cuidados bucodentales, y controlar factores de riesgo como el tratamiento farmacológico, que puedan repercutir negativamente sobre su salud, aumentando de este modo la calidad asistencial y esperanza de vida.

1. INTRODUCCIÓN

1.1. ESQUIZOFRENIA

La prevalencia de los trastornos mentales continúa aumentando a nivel mundial (actualmente se cifra en, aproximadamente, un 17,6%), causando efectos considerables en la salud de las personas y graves consecuencias a nivel socioeconómico. Entre los trastornos psiquiátricos, la esquizofrenia es probablemente la enfermedad psiquiátrica con mayor impacto en la calidad de vida de las personas y discapacidad asociada. Con el término esquizofrenia se designan a un conjunto de trastornos psicóticos crónicos y graves caracterizados todos ellos por la presencia de alucinaciones auditivas y visuales, así como alteraciones cognitivas y emocionales. Aunque, a día de hoy, no se conoce la causa de la esquizofrenia, se sabe que hay un importante componente genético, ambiental y bioquímico en su etiopatogenia. Se estima que la esquizofrenia tiene una prevalencia del 1%, afectando a alrededor de 23 millones de personas a nivel mundial ^(1,2). La prevalencia en el País Vasco es similar a la del resto de países, con una afectación del 0,7 al 1% de la población adulta, lo que supone que, en Euskadi, entre 15.000 y 20.000 personas recibirán el diagnóstico de esquizofrenia a lo largo de su vida ⁽³⁾.

Las personas con esquizofrenia se caracterizan por presentar síntomas positivos, negativos y déficits cognitivos, junto con una reducción de la actividad voluntaria y de la calidad de vida ⁽⁴⁾. Estos síntomas varían desde el aislamiento y el desapego social del paciente hasta la excitación y la hiperactividad ⁽¹⁾, produciendo alteraciones del pensamiento, errores de análisis contextual y errores de lógica ⁽⁵⁾. Aunque la esquizofrenia se puede presentar en cualquier etapa de la vida, lo más frecuente es que debute durante la adolescencia o al entrar en la edad adulta (la edad media del primer episodio es de 26 años). La mayor parte de pacientes alternan en su curso clínico episodios psicóticos agudos con fases estables de remisión total o parcial.

En los últimos años, se ha tratado de mejorar la salud física, la integración en la comunidad, la calidad de vida y la utilización de tratamientos farmacológicos eficaces, seguros y mejor tolerados en esta enfermedad. De hecho, el tratamiento

farmacológico es una intervención indispensable en el manejo de la enfermedad, así como en los primeros episodios psicóticos, siendo los fármacos antipsicóticos la principal herramienta terapéutica.

1.2. FÁRMACOS ANTIPSICÓTICOS

Los fármacos antipsicóticos son el pilar fundamental para el tratamiento de la esquizofrenia. Se han clasificado, tradicionalmente, en antipsicóticos de primera generación (típicos o convencionales) y antipsicóticos de segunda generación (o atípicos), en función, fundamentalmente, de su perfil de seguridad y su eficacia en el control de la sintomatología negativa de la esquizofrenia. Aunque todos los antipsicóticos tienen como mecanismo de acción común el antagonismo de los receptores dopaminérgicos D₂, también presentan grados variables de afinidad por otros receptores como los serotoninérgicos, noradrenérgicos, colinérgicos e histaminérgicos, por lo que, además de la acción antipsicótica, también desencadenan otras acciones farmacológicas ⁽⁶⁾.

Los antipsicóticos típicos reducen la hiperactividad dopaminérgica en la vía mesolímbica a través de su efecto antagónico sobre los receptores dopaminérgicos D₂, lo que los convierte en fármacos eficaces frente al control de la sintomatología positiva de la esquizofrenia (mejoran las ideas delirantes y paranoides, las alteraciones de la lógica, la coherencia y la organización del pensamientos y disminuyen las alucinaciones), pero no son tan eficaces en el control de la sintomatología negativa (pobreza afectiva, apatía emocional, aislamiento social, falta de motivación) y en el control de los déficits cognitivos, debido a la disminución de la actividad dopaminérgica que inducen en la vía mesocortical ⁽⁷⁾. Entre los principales efectos adversos de este grupo de fármacos destacan los síntomas extrapiramidales (SEP; caracterizados, entre otros, por un síndrome parkinsoniano, temblor, acatasia o disquinesia aguda/tardía), la sedación, los efectos anticolinérgicos o la hipotensión ortostática ⁽⁶⁾. Por otro lado, los antipsicóticos atípicos presentan un antagonismo más débil sobre los receptores dopaminérgicos D₂, además de una acción antagónica sobre los receptores serotoninérgicos 5-HT_{2A}, lo que induce un incremento de la actividad dopaminérgica a nivel de la corteza prefrontal que se traduce en una mayor eficacia, en comparación con los antipsicóticos típicos, en el

control de la sintomatología negativa de la esquizofrenia ⁽⁷⁾. Además, los antipsicóticos atípicos son mejor tolerados y presentan un perfil de seguridad diferente a los típicos, siendo éstos menos propensos a desencadenar SEP y disquinesia tardía, a pesar de presentar un peor perfil metabólico ⁽⁶⁾.

1.3. SALUD BUCODENTAL DE LAS PERSONAS CON ESQUIZOFRENIA

Una buena higiene bucal diaria es la mayor medida preventiva para hacer frente a patologías orales comunes, como la caries dental y la enfermedad periodontal. Algunos estudios han descrito que ciertos factores sociodemográficos y relacionados con la salud, como el nivel salarial y educativo, el género, el estilo de vida nocivo y los trastornos mentales, están relacionados con la calidad de la higiene oral ⁽⁸⁾, que es mucho peor entre las personas con esquizofrenia en comparación con la población general ⁽⁴⁾.

Según la Organización Mundial de la Salud (OMS), la salud bucodental puede ser definida como la ausencia de dolor orofacial crónico, cáncer de boca o garganta, llagas bucales, defectos congénitos (como labio leporino o paladar hendido), enfermedades periodontales, caries dental y pérdida de dientes, y otras enfermedades que afectan a la cavidad bucal. La salud bucodental es una parte fundamental de la salud general, ya que, una mala higiene oral afecta negativamente a las acciones cotidianas, como la fonación o la alimentación, así como al ámbito social y psicológico, produciendo una disminución de la autoestima y de la autoconfianza, favoreciendo la reclusión social, así como la pérdida de calidad de vida en estos enfermos ^(2,9).

Las personas con esquizofrenia, a menudo, no reconocen sus problemas de salud y retrasan la búsqueda de tratamiento dental, lo que contribuye a empeorar su salud oral ⁽⁵⁾. Se ha detectado una mayor susceptibilidad entre estos enfermos a las enfermedades bucodentales respecto a la población general por diversos motivos ⁽¹⁰⁾. Por una parte, los síntomas negativos de la enfermedad, entre los que destacan la falta de iniciativa, la desmotivación por la higiene personal y el retraimiento social, predisponen a las personas con esquizofrenia a ignorar su autocuidado, lo que se traduce en mayores tasas de mala salud física ⁽²⁾. Por otro lado, otros factores como la fobia dental, el coste de los tratamientos dentales, la dificultad para acceder a los

servicios odontológicos ⁽¹¹⁾, una mala nutrición e higiene bucal, el abuso de bebidas y alimentos azucarados, el abuso de tabaco y el consumo de alcohol y sustancias psicoactivas también contribuyen a empeorar la salud oral de estos enfermos ⁽¹²⁾. Por último, otro de los factores que puede tener un impacto negativo en la salud bucodental es la “carga anticolinérgica” de la medicación empleada para el tratamiento de la esquizofrenia, debido a las alteraciones que produce en el flujo salival ⁽¹³⁾.

La saliva es un fluido líquido alcalino, algo viscoso y producido por las glándulas salivales en la cavidad bucal e involucrado en la primera fase de la digestión. La disminución patológica de saliva recibe el nombre de xerostomía, que se presenta como sensación de boca seca a consecuencia de la hiposalivación o hiposalia. La producción excesiva de saliva, por el contrario, se denomina sialorrea o hipersalivación ⁽¹⁴⁾. Si bien la principal función de la saliva es colaborar en la masticación y la deglución de los alimentos, ésta también desempeña un papel fundamental en el mantenimiento de la salud oral por su efecto lubricante, su acción amortiguadora del pH (control a nivel de ácidos producidos por la placa, acción tamponadora), su importancia en el mantenimiento de la integridad dental, su acción antimicrobiana, su acción remineralizante y su implicación en la percepción del gusto y la digestión ⁽¹⁵⁾.

Los fármacos antipsicóticos pueden causar tanto hiposalia como sialorrea, lo que puede provocar repercusiones negativas a nivel de la salud oral, como mayor frecuencia y severidad de caries, enfermedades periodontales y lesiones de la mucosa oral. De hecho, las dos enfermedades orales más prevalentes en las personas con esquizofrenia son la caries dental y la enfermedad periodontal. En ambos casos, si no se tratan, provocarán la pérdida del diente afectado, lo que puede traducirse en una mayor tasa de edentulismo entre las personas con esquizofrenia ⁽¹⁰⁾, comprometiendo su nutrición y salud sistémica ⁽¹²⁾.

Aunque tradicionalmente el uso del antipsicótico clozapina se ha asociado a la inducción de sialorrea, la mayoría de los antipsicóticos producen una disminución del flujo salival que favorece la aparición de patologías orales, como la caries dental, gingivitis, glositis, estomatitis, parotiditis, lengua fisurada, atrofia lingual y úlceras

orales. Además, la hiposalivación inducida por los antipsicóticos podría contribuir al empeoramiento de la enfermedad periodontal y conduciría a un desarrollo más rápido de la caries dental ⁽¹⁶⁾. Los fármacos antipsicóticos también podrían tener un impacto negativo en la higiene bucal como consecuencia de los efectos nocivos sobre el funcionamiento cognitivo o físico o por la reducción de la función de autoclisis de la saliva ⁽⁸⁾. Como pueden causar SEP, que son más frecuentes con los antipsicóticos típicos que con los atípicos ⁽¹³⁾, pueden dificultar el cepillado dental, lo que, a su vez, podría contribuir a una salud bucodental comprometida en estos enfermos ⁽⁴⁾. Pero las personas con esquizofrenia, además de los antipsicóticos, toman a menudo otros fármacos con efecto anticolinérgico, que pueden contribuir a esa “carga anticolinérgica”, y por ende, a la xerostomía y complicaciones asociadas ⁽¹⁷⁾. Por ejemplo, para aliviar los SEP, se utilizan fármacos como biperideno o trihexifenidilo, que actúan bloqueando la acción de la acetilcolina sobre los receptores colinérgicos muscarínicos, lo que puede producir efectos secundarios periféricos como la sequedad oral debido a la disminución del flujo salival que inducen, suponiendo un factor de riesgo adicional para el correcto mantenimiento de la salud oral ⁽¹³⁾.

A pesar de que la salud bucodental supone una parte importante de la salud física y mental, las enfermedades orales, como la caries dental y la enfermedad periodontal en las personas con esquizofrenia reciben poca atención y aumentan el riesgo de que estos pacientes sufran enfermedades sistémicas asociadas, incluyendo patologías cardiovasculares, respiratorias, neoplásicas y síndrome metabólico ⁽⁹⁾. Además, estos pacientes suelen estar estigmatizados socialmente y sufren desigualdades en el acceso a los tratamientos dentales ⁽²⁾, lo que los convierte en un grupo desfavorable con grandes necesidades de tratamientos odontológicos ⁽¹⁸⁾. Todos estos factores mencionados contribuyen a reducir la esperanza de vida de las personas con esquizofrenia entre 15 y 20 años respecto a la población general, por lo que identificar dichos factores de riesgo para el correcto mantenimiento de la salud bucodental e implementar medidas preventivas en la práctica clínica diaria debe considerarse una tarea prioritaria entre este grupo de enfermos ⁽⁴⁾.

2. HIPÓTESIS Y OBJETIVOS

Teniendo en cuenta los antecedentes expuestos, en este trabajo se planteó la siguiente **hipótesis**: las personas con esquizofrenia presentan peor salud bucodental en comparación con la población general, y este deterioro podría estar relacionado con múltiples factores, entre ellos, con los fármacos antipsicóticos que estas personas reciben para el abordaje terapéutico de la sintomatología psiquiátrica, además de fármacos anticolinérgicos, puesto que muchos de ellos causan alteraciones de la secreción salival y movimientos involuntarios mandibulares que favorecen el desarrollo de patología oral (caries, enfermedad periodontal y lesiones de la mucosa).

El hecho de evidenciar una peor salud bucodental en las personas con esquizofrenia, independientemente de su relación con el tratamiento antipsicótico y anticolinérgico, podría impulsar el desarrollo e implantación de programas de cuidados, prevención y tratamientos bucodentales que proporcionen una mejora asistencial, atención integrada y mejora de la calidad de vida de estas personas. Por otro lado, un mejor conocimiento de los efectos adversos orales de estos fármacos puede ayudar a realizar un uso racional óptimo de los mismos, atendiendo a criterios de eficacia y seguridad.

Por tanto, los **principales objetivos** de este trabajo fueron los siguientes:

1. Estudiar la salud bucodental de personas con esquizofrenia en comparación con la de la población general.
2. Investigar la posible relación entre la salud bucodental de las personas con esquizofrenia y el tratamiento farmacológico.

3. MATERIAL Y MÉTODOS

3.1. REVISIÓN SISTEMÁTICA Y META-ANÁLISIS

Para comparar la salud bucodental de personas con esquizofrenia con la de la población general se llevó a cabo una revisión sistemática y meta-análisis. El meta-análisis se realizó de acuerdo a las guías del informe “*Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses*” (PRISMA).

3.1.1. Preguntas acerca del enfoque

1. ¿Las personas con esquizofrenia presentan una peor salud bucodental (peor índice DMFT (resultado primario), que valora el número de dientes cariados, ausentes y obturados) que la población general? Si la respuesta es sí, entonces:
2. ¿Las personas con esquizofrenia tienen mayor número de dientes cariados (DT) (resultado secundario) que la población general?
3. ¿Las personas con esquizofrenia tienen mayor número de dientes ausentes (MT) (resultado secundario) que la población general?
4. ¿Las personas con esquizofrenia tienen mayor número de dientes obturados (FT) (resultado secundario) que la población general?
5. ¿Existe una mayor tasa de edentulismo (resultado secundario) entre las personas con esquizofrenia que en la población general?
6. ¿Se relaciona la peor salud bucodental de las personas con esquizofrenia con la medicación antipsicótica y otros fármacos con efecto anticolinérgico y su efecto sobre el flujo salival?

3.1.2. Preguntas PICO (population, intervention, comparison, outcome)

P: pacientes hospitalizados o ambulatorios con un diagnóstico de esquizofrenia (basado en el Manual de Diagnóstico y Estadística de los Trastornos Mentales (DMS-IV, DMS-V) o en la Clasificación Internacional de Enfermedades y Problemas de Salud Relacionados (CIE-9).

I: no aplicable para el meta-análisis.

C: Controles sanos.

O: Índice DMFT.

3.1.3. Estrategia de búsqueda

La búsqueda se realizó utilizando la base de datos informatizada internacional Medline/PubMed. La búsqueda se limitó a artículos cuya fecha de publicación estuviese comprendida entre el 1990 y la actualidad. Para realizar la búsqueda, se emplearon los siguientes términos MeSH (Medical Subject Headings), combinándolos alternadamente entre ellos: “*schizophrenia*” OR “*mental illness*” AND “*oral health*” OR “*poor oral health*” OR “*dental care*” OR “*dental caries*” OR “*tooth loss*” OR “*periodontitis*” OR “*advanced dental disease*” OR “*antipsychotic drugs*” OR “*anticholinergic drugs*”. Además de los artículos identificados mediante esta estrategia de búsqueda, se seleccionaron 7 estudios adicionales identificados a través de las referencias bibliográficas de los artículos seleccionados en la primera fase de búsqueda. Los criterios de elegibilidad fueron, principalmente, estudios que analizaran la salud bucodental de personas con diagnóstico de esquizofrenia, tanto hospitalizadas como ambulatorias, de cualquier edad y sexo. El cribado para la selección de los estudios se realizó mediante la lectura del título y/o resumen de los artículos, comprobando que cumplieren los criterios de inclusión que se determinaron para la realización de este trabajo.

3.1.4. Estrategia de selección

En el meta-análisis, los criterios de inclusión fueron los siguientes: estudios de casos y controles, estudios de cohortes y estudios transversales, realizados en humanos, que evaluaran la salud bucodental de personas con diagnóstico de esquizofrenia.

Los criterios de exclusión incluyeron: (1) otros trastornos mentales como diagnóstico psiquiátrico primario (excepto para la evaluación de la tasa de edentulismo); (2) resultados sin índice DMFT; (3) estudios sin grupo de control; (4) estudios tipo encuestas, series de casos, revisiones sistemáticas y meta-análisis, además de estudios realizados en animales.

3.1.5. Variables de salud bucodental analizadas

La principal variable analizada en este trabajo fue el índice DMFT. Este índice refleja la experiencia de caries dental del individuo a lo largo de su vida ⁽¹⁹⁾. Así, un aumento de la puntuación significa una mayor experiencia de caries dental y refleja, además, el deterioro de la salud bucodental. Cada diente se valora de manera unitaria con una puntuación máxima de 1 punto, por lo que la puntuación mínima que se puede obtener es de 0 puntos, mientras que la máxima es de 32 puntos, que equivale al número total de dientes humanos permanentes. Asimismo, se analizaron por separado las variables DT, MT y FT, así como el edentulismo.

3.1.6. Estadística

La evidencia de la peor salud bucodental en las personas con esquizofrenia en comparación con la población general se analizó de la siguiente manera: Se analizaron los datos recogidos en los estudios seleccionados que cumplían con los criterios de inclusión y los establecidos por la búsqueda. Los resultados incluían variables continuas, por lo que se estimó la diferencia media (DM) \pm la desviación estándar (DE) y un intervalo de confianza (IC) del 95%. Los resultados se interpretaron como estadísticamente significativos cuando se obtuvo una $p < 0,05$.

Los estudios incluidos en el meta-análisis sobre edentulismo fueron estudios transversales de prevalencia. Como este tipo de estudios carecen de una observación prospectiva, resulta metodológicamente incorrecto calcular el riesgo relativo como medida de efecto, por lo que, para su análisis, se calculó el Odds Ratio (OR), es decir, el cociente de probabilidad entre el número de “eventos” (personas edéntulas) y el número de “no eventos” (personas dentadas).

Los análisis se realizaron mediante el software Review Manager (RevMan versión 5.4) proporcionado por Cochrane, y los resultados obtenidos se representaron en un *forest plot*.

3.1.6.1. Forest plot

El *forest plot* es una representación gráfica de los resultados del meta-análisis. Representa la estimación puntual del tamaño del efecto (teniendo éste un área

proporcional a su peso en la estimación combinada), además de su intervalo de confianza al 95%, para cada estudio individual y para la estimación combinada.

La línea vertical del centro del *forest plot* representa la hipótesis nula de no efecto. Esto implica una DM de 0, que no representa una diferencia en la salud bucodental entre personas con esquizofrenia y población general.

Una DM más pequeña de 0 (que se encuentra en el lado izquierdo de la línea) implicaría que la población general presenta peor salud bucodental que las personas con esquizofrenia. Por el contrario, una DM mayor que 0 significaría que son las personas con esquizofrenia las que presentan una salud bucodental deteriorada en comparación con la población general (se encontrará en el lado derecho de la línea).

La estimación global se obtuvo como media ponderada de la DM de cada ensayo. La ponderación o peso que presenta cada estudio en el resultado combinado final es proporcional a la evidencia que aporta cada estudio.

Si el intervalo de confianza para la estimación combinada incluye el valor 0, entonces se puede concluir que el estimado total no es significativo en el intervalo de confianza al 95%, es decir, que no hay diferencia en la salud bucodental de personas con esquizofrenia y la población general.

3.1.6.2. *Heterogeneidad estadística*

La cantidad de heterogeneidad existente entre los estudios incluidos debe ser analizada en todo meta-análisis, por lo que se deberá incorporar un test estadístico de heterogeneidad.

El test estadístico utilizado para valorar la heterogeneidad entre ensayos clínicos ha sido el I^2 de Higgins, que expresa el porcentaje de heterogeneidad entre estudios existente en el meta-análisis, con valores entre el 0% (no hay heterogeneidad, por lo que los estudios son homogéneos) y el 100% (el meta-análisis es 100% heterogéneo). En general, se considera que valores de I^2 por debajo del 25% indican baja heterogeneidad, y por encima de 75%, elevada.

3.2. BÚSQUEDA DE FRECUENCIA DE REACCIONES ADVERSAS ORALES DE FÁRMACOS ANTIPSICÓTICOS

Uno de los objetivos de este trabajo, era investigar la posible relación entre la salud bucodental de las personas con esquizofrenia y el tratamiento farmacológico. Puesto que, como se comentará posteriormente en el apartado de resultados, en la mayoría de los estudios incluidos en el meta-análisis no se detallaba el tratamiento farmacológico de las personas con esquizofrenia, se trató de obtener información acerca de la frecuencia de aparición de reacciones adversas orales, en concreto la hiposialia y la sialorrea, inducidas por los fármacos antipsicóticos. Para ello, se utilizaron, como fuente de información, las fichas técnicas de los antipsicóticos comercializados en España, disponibles en el Centro de Información online de Medicamentos de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS-CIMA). Estas reacciones adversas se clasifican en función de su frecuencia de aparición, pudiendo tratarse de reacciones adversas muy frecuentes (aparecen en $\geq 1/10$ personas tratadas con el fármaco), frecuentes (aparecen en $\geq 1/100$ a $< 1/10$ personas tratadas con el fármaco), poco frecuentes (aparecen en $\geq 1/1.000$ a $< 1/100$ personas tratadas con el fármaco), raras (aparecen en $\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$ personas tratadas con el fármaco) o muy raras (aparecen en $< 1/10.000$ personas tratadas con el fármaco).

Por otro lado, también se determinó la actividad anticolinérgica de los fármacos antipsicóticos. Para ello, se empleó, como principal fuente de información, la guía práctica de la Asociación Americana de Psiquiatría para el tratamiento de pacientes con esquizofrenia ^(6, 20, 21, 22, 23).

4. RESULTADOS

4.1. SELECCIÓN DE ESTUDIOS

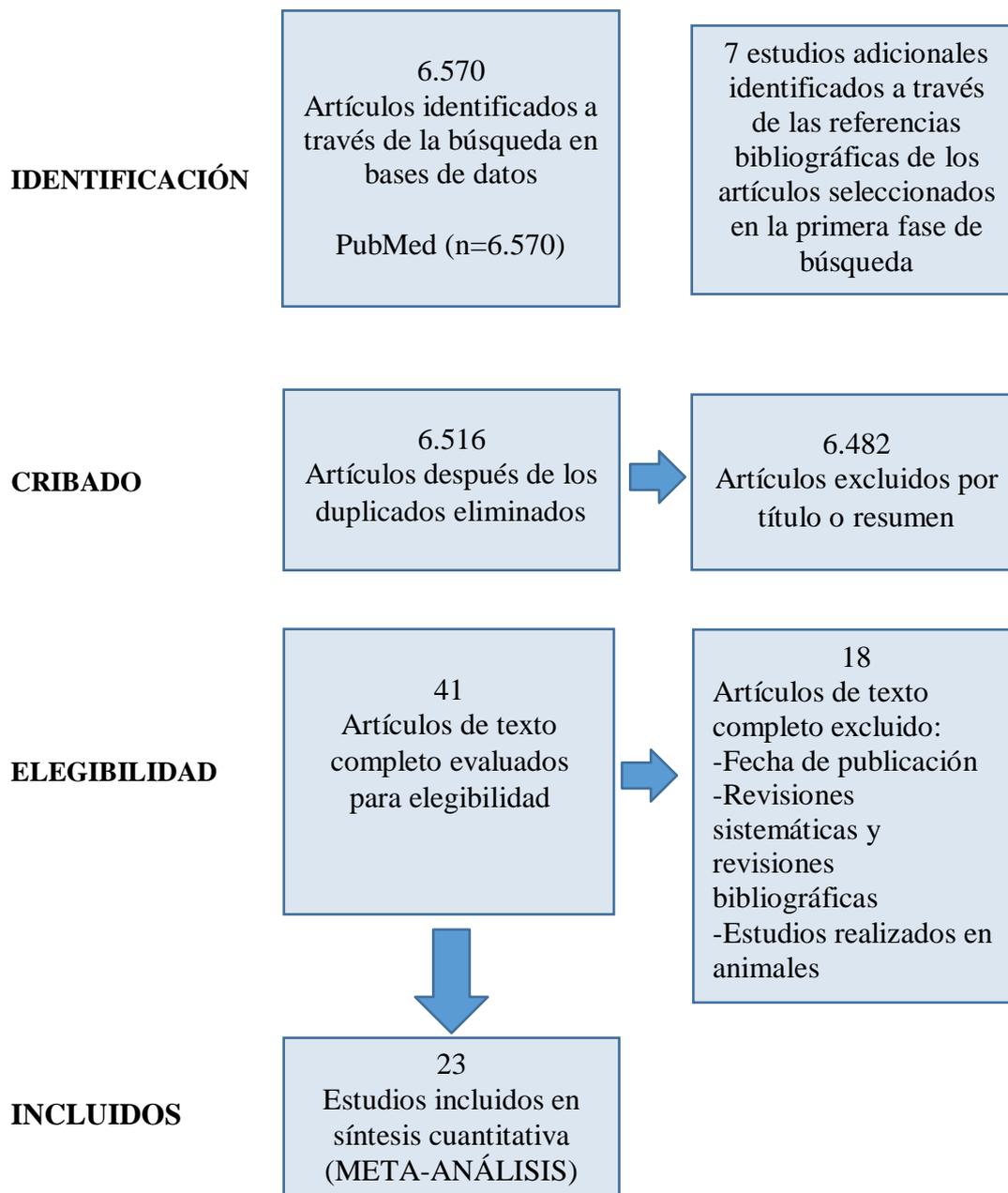


Figura 1. Diagrama de flujo PRISMA de búsqueda y selección de estudios incluidos en el meta-análisis. Se representa el diagrama de flujo para la identificación, cribado, elegibilidad e inclusión de estudios para la realización del meta-análisis.

4.2. META-ANÁLISIS

Por un lado, para el análisis del índice DMFT, se incluyeron un total de 8 estudios con un número total de 2.640 personas con esquizofrenia y 19.698 controles. La información detallada sobre estos estudios se muestra en la **Tabla 1**. Por otro lado, para el análisis del edentulismo, puesto que no existen estudios con datos específicamente extraídos de pacientes esquizofrénicos exclusivamente, se seleccionaron 16 estudios que incluían un número total de 3.316 pacientes con patología psiquiátrica y 29.906 sujetos control (**Tabla 2**). Como se puede apreciar en esta tabla, algunos de los estudios incluidos en este meta-análisis incluía una alta proporción de pacientes con diagnóstico de esquizofrenia.

Puesto que el valor del I^2 de Higgins fue superior al 95%, indicando una alta heterogeneidad entre los estudios, se aplicó el modelo de efectos aleatorios. Por otro lado, en este trabajo, para cada una de las variables analizadas, los análisis de sensibilidad del efecto de omitir estudios apenas alteraron el resultado global del meta-análisis, lo que indica una alta estabilidad de los resultados. Como el número de estudios incluidos fue inferior a 10, no se pudo determinar el sesgo de publicación.

4.2.1. Índice de dientes cariados, ausentes y obturados (DMFT)

Se incluyeron un total de 8 estudios en el meta-análisis que incluían un tamaño muestral de 2.640 personas con esquizofrenia y 19.698 controles **Figura 2**. El resultado global muestra que las personas con esquizofrenia presentan un mayor índice de DMFT respecto al grupo control (DM= 7.76; 95% IC= 3.26 a 12.27, $p < 0,01$). Los estudios incluidos presentaron una alta heterogeneidad ($I^2 = 99\%$).

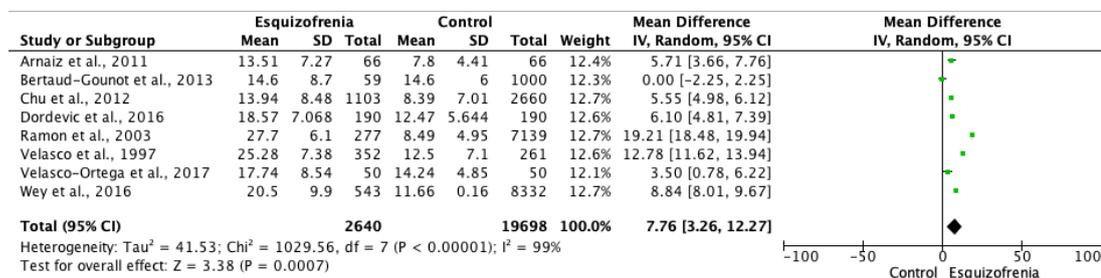


Figura 2. Forest-plot. Resultados del meta-análisis del índice de dientes cariados, ausentes y obturados (DMFT) en las personas con esquizofrenia respecto al grupo control.

4.2.2. Índice de dientes cariados (DT)

Como se aprecia en la **Figura 3**, se incluyeron 7 estudios en el meta-análisis con un total de 1.537 personas con esquizofrenia y 17.038 controles. El resultado global muestra un mayor índice de DT en las personas con esquizofrenia con respecto al grupo control (DM= 3.48; 95% IC= 2.07 a 4.89, $p < 0,01$). El meta-análisis muestra, además, que los estudios incluidos presentan una alta heterogeneidad ($I^2 = 95\%$).

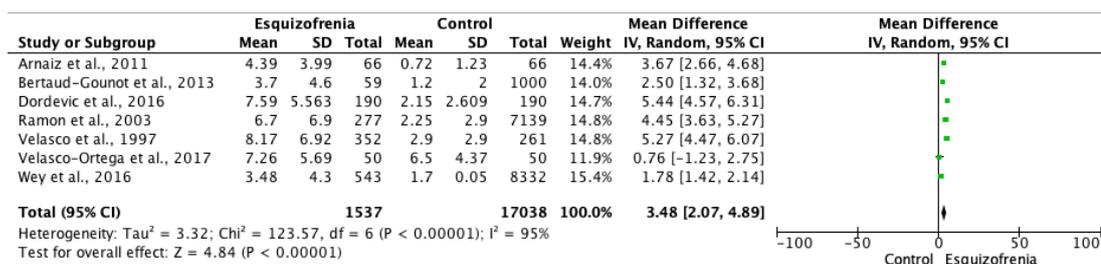


Figura 3. Forest-plot. Resultados del meta-análisis del índice de dientes cariados (DT) en las personas con esquizofrenia respecto al grupo control.

4.2.3. Índice de dientes ausentes (MT)

Como se muestra en la **Figura 4**, se incluyeron 7 artículos en el meta-análisis con un total de 1.537 personas con esquizofrenia y 17.038 controles. El resultado global muestra que las personas esquizofrénicas tienen un mayor índice de MT en comparación al grupo control (DM= 7.59; 95% IC= 1.09 a 14.09, $p < 0,01$). El meta-análisis indica que los estudios incluidos muestran una muy alta heterogeneidad ($I^2 = 100\%$).

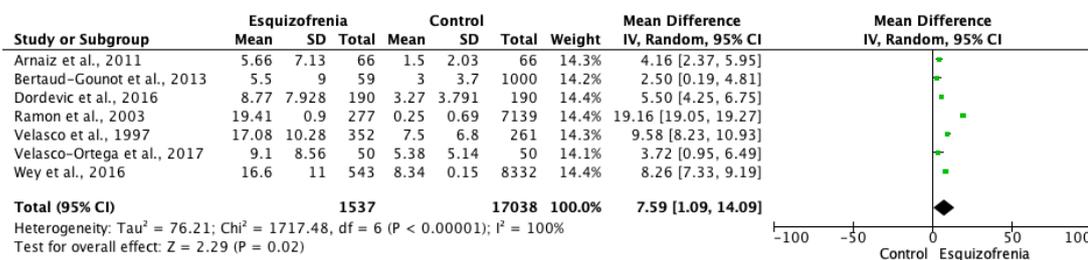


Figura 4. Forest-plot. Resultados del meta-análisis del índice de dientes ausentes (MT) en las personas con esquizofrenia respecto al grupo control.

4.2.4. Índice de dientes obturados (FT)

Como se puede observar en la **Figura 5**, se incluyeron 7 estudios en el meta-análisis con un total de 1.537 personas con esquizofrenia y 17.038 controles. El resultado global muestra que las personas con esquizofrenia presentan un menor índice de FT comparándolos con el grupo control (DM= -2.91; 95% IC= -4.19 a -1.63, $p < 0.01$). Al igual que para los índices anteriores, se detecta una alta tasa de heterogeneidad entre los estudios incluidos ($I^2 = 98\%$).

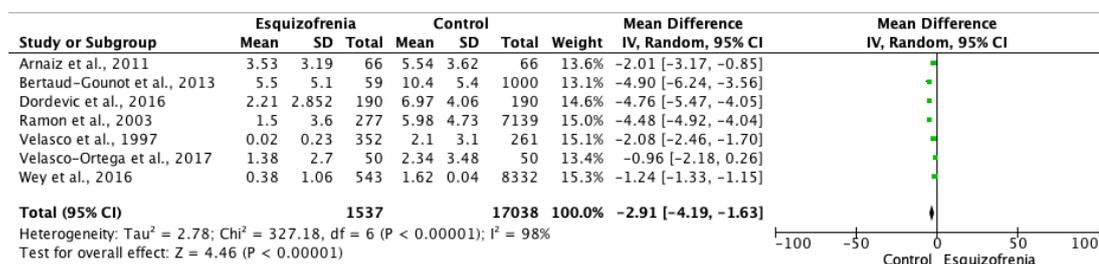


Figura 5. Forest-plot. Resultados del meta-análisis del índice de dientes obturados (FT) en las personas con esquizofrenia respecto al grupo control.

Tabla 1: Información básica sobre los estudios incluidos en el meta-análisis para la valoración de los índices DMFT, MT, DT y FT

Estudio	País	Tipo de estudio y pacientes	Tamaño muestral (n)		Variables analizadas							
			C	E	DMFT		MT		DT		FT	
					C	E	C	E	C	E	C	E
Velasco et al., 1997 ⁽²⁴⁾	España	ETP, H	261	352	12.5 ± 7.1	25.3 ± 7.4	7.5 ± 6.8	17.1 ± 10.3	2.9 ± 2.9	8.2 ± 7.0	2.1 ± 3.1	0.02 ± 0.2
Ramon et al., 2003 ⁽²⁵⁾	Israel	ETP, H	7139	277	8.5 ± 5.0	27.7 ± 6.1	0.3 ± 0.7	19.4 ± 0.9	2.3 ± 2.9	6.7 ± 6.9	6.0 ± 4.7	1.5 ± 3.6
Arnaiz et al., 2011 ⁽²⁶⁾	España	ETP, NH	66	66	7.8 ± 4.4	13.5 ± 7.3	1.5 ± 2.0	5.7 ± 7.1	0.7 ± 1.2	4.4 ± 4.0	5.5 ± 3.6	3.5 ± 3.2
Chu et al., 2012 ⁽¹⁸⁾	Taiwán	ETP, H	2660	1103	8.4 ± 7.0	14.0 ± 8.5	---	---	---	---	---	---
Bertaud-Gounot et al., 2013 ⁽²⁷⁾	Francia	ETP, H	1000	59	14.6 ± 6.0	14.6 ± 8.7	3.0 ± 3.7	5.5 ± 9.0	1.2 ± 2.0	3.7 ± 4.6	10.4 ± 5.4	5.5 ± 5.1
Dordevic et al., 2016 ⁽²⁸⁾	Serbia	ECC, H	190	190	12.5 ± 5.6	18.6 ± 7.1	3.3 ± 3.8	8.78 ± 7.9	2.2 ± 2.6	7.6 ± 5.6	7.0 ± 4.1	2.2 ± 2.9
Wey et al., 2016 ⁽¹²⁾	Malasia	ECC, H	8332	543	11.7 ± 0.12	20.5 ± 9.9	8.3 ± 0.1	16.6 ± 11.0	1.7 ± 0.1	3.5 ± 4.3	1.6 ± 0.04	0.4 ± 1.1
Velasco-Ortega et al., 2017 ⁽²⁹⁾	España	ECC, H	50	50	14.2 ± 4.9	17.8 ± 8.5	5.4 ± 5.1	9.1 ± 8.6	6.5 ± 4.4	7.3 ± 5.7	2.3 ± 3.5	1.4 ± 2.7

* C: controles; DMFT: dientes cariados, ausentes y obturados; DT: dientes cariados; E: personas con esquizofrenia; ECC: estudio de casos-contróles; ETP: estudio transversal de prevalencia; FT: dientes obturados; H: hospitalizados; MT: dientes ausentes; NH: no hospitalizados; ---: no se ha podido obtener la información.

4.2.5. Edentulismo

Como se puede apreciar en la **Figura 6**, se incluyeron un total de 16 estudios en el meta-análisis, con un tamaño muestral de 3.316 pacientes con patología psiquiátrica y 29.906 controles. El resultado global muestra que los pacientes psiquiátricos, entre ellos las personas con esquizofrenia, tienen una probabilidad 2.89 veces mayor de perder toda la dentición frente al grupo control (95% IC= 2,56 a 3,27, $p < 0,01$). En este caso, el meta-análisis muestra, además, que los estudios incluidos muestran una alta heterogeneidad ($I^2 = 92\%$).

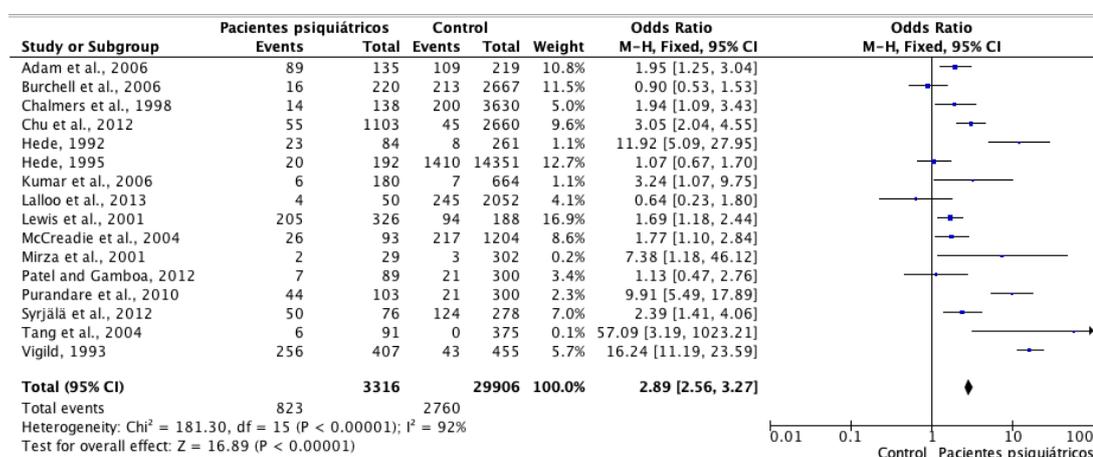


Figura 6. Forest-plot. Resultados del meta-análisis sobre el edentulismo entre los pacientes psiquiátricos frente al grupo control.

Por tanto, a la vista de estos resultados, se rechaza la hipótesis nula H_0 y se postula una nueva hipótesis H_1 que plantea que las personas con esquizofrenia presentan peor salud bucodental que la población general.

Tabla 2: Información básica de los estudios sobre edentulismo incluidos en el meta-análisis

Estudio	País	Pacientes	Diagnóstico psiquiátrico	Tamaño muestral		Edentulismo	
				C	PS	C	PS
Adam et al., 2006 ⁽³⁰⁾	Reino Unido	H	100% demencia	219	135	109	89
Burchell et al., 2006 ⁽³¹⁾	Australia	NH	---	2667	220	213	16
Chalmers et al., 1998 ⁽³²⁾	Australia	NH	73% esquizofrenia; 17% desorden afectivo	3630	138	200	14
Chu et al., 2012 ⁽¹⁸⁾	Taiwán	H	100% esquizofrenia	2660	1103	45	55
Hede, 1992 ⁽³³⁾	Dinamarca	NH	51% esquizofrenia; 25% psicosis; 10% trastorno bipolar	261	84	8	23
Hede, 1995 ⁽³⁴⁾	Dinamarca	H	34% esquizofrenia; 11% psicosis afectiva; 14% psicosis reactiva; 16% trastorno de la personalidad	14351	192	1410	20
Kumar et al., 2006 ⁽³⁵⁾	India	H	---	664	180	7	6
Laloo et al., 2013 ⁽³⁶⁾	Australia	NH	76% esquizofrenia; 18% desorden esquizoafectivo; 2% trastorno bipolar	2052	50	245	4
Lewis et al., 2001 ⁽³⁷⁾	Reino Unido	H	25% esquizofrenia; 47% demencia; 20% depresión	188	326	94	205
McCreadie et al., 2004 ⁽³⁸⁾	Reino Unido	NH	100% esquizofrenia	1204	93	217	26
Mirza et al., 2001 ⁽³⁹⁾	Reino Unido	H	---	302	29	3	2
Patel and Gamboa, 2012 ⁽⁴⁰⁾	Reino Unido	NH	---	300	89	21	7
Purandare et al., 2010 ⁽⁴¹⁾	Reino Unido	NH	38% depresión; 34% demencia; 15% psicosis	300	103	21	44
Syrjälä et al., 2012 ⁽⁴²⁾	Finlandia	NH	64% Alzheimer; 21% demencia vascular; 14% otras demencias	278	76	124	50
Tang et al., 2004 ⁽⁴³⁾	Hong Kong	H	80% esquizofrenia; 10% discapacidad orgánica; 6% depresión	375	91	0	6
Vigild, 1993 ⁽⁴⁴⁾	Dinamarca	H	---	455	407	43	256

* C: controles; H: hospitalizados; NH: no hospitalizados; PS: pacientes psiquiátricos; ---: no se ha podido obtener la información.

4.3. RELACIÓN ENTRE LA SALUD BUCODENTAL Y LOS FÁRMACOS ANTIPSICÓTICOS

La revisión sistemática realizada en este trabajo fin de grado pone de manifiesto que en los estudios realizados disponibles hasta la fecha sobre esta temática, no se recoge la información precisa y exhaustiva de la medicación que reciben las personas con esquizofrenia y, por tanto, no se analiza su posible implicación en el deterioro de la salud bucodental. Sin embargo, en algunos de los estudios que fueron incluidos en este meta-análisis sí aparecían recogidos, aunque de manera descriptiva y global, los fármacos o grupos terapéuticos que estaban siendo administrados (ver **Anexo 1**).

Así, puesto que consideramos que puede constituir una variable relevante en lo referente a la salud bucodental de estos pacientes, debido al impacto que muchos de estos fármacos tienen en el flujo salival (produciendo alteraciones del mismo e induciendo hiposialia y/o sialorrea), se procedió a la búsqueda de información precisa, extrayendo estos datos a partir de la información disponible en la ficha técnica oficial de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (CIMA, AEMPS), de los antipsicóticos típicos y atípicos comercializados en España. Puesto que los efectos de estos fármacos sobre el flujo salival se deben, fundamentalmente, a su interacción con los receptores muscarínicos del sistema colinérgico, se decidió, asimismo, obtener información sobre la actividad anticolinérgica de cada uno de estos fármacos (**Tabla 3**).

Como aparece recogido de manera esquemática en la **Tabla 3**, tanto los antipsicóticos típicos como los atípicos pueden provocar una disminución y/o aumento de la salivación. Entre los antipsicóticos típicos, los que más riesgo tienen de producir hiposialia son el clopentixol, la clorpromazina y el zuclopentixol, siendo la perfenazina el que menor riesgo presenta, mientras que, entre los antipsicóticos atípicos, el que más frecuentemente induce una disminución del flujo salival es la quetiapina. Por otro lado, la amisulprida es el antipsicótico típico que induce sialorrea con mayor frecuencia, mientras que, entre los antipsicóticos atípicos, el más propenso a provocar hipersalivación es la clozapina, siendo la olanzapina el antipsicótico atípico menos propenso a provocar sialorrea. En cuanto a su actividad anticolinérgica, los datos disponibles indican que la clorpromazina y la

levomepromazina serían los antipsicóticos típicos con mayor actividad anticolinérgica, mientras que, entre los antipsicóticos atípicos, la clozapina es el fármaco que mayor antagonismo colinérgico presenta.

Se podría hipotetizar, por tanto, que aquellas personas con esquizofrenia en tratamiento con fármacos antipsicóticos o de otra índole con marcado carácter anticolinérgico, o aquellas tratadas con varios fármacos con alta capacidad para inducir alteración del flujo salival, tendrían mayor riesgo de deterioro de la salud bucodental, aunque serían necesarios más estudios que confirmaran esta hipótesis.

Tabla 3. Principales efectos adversos con repercusión oral de los antipsicóticos comercializados en España de acuerdo a la información referida en las fichas técnicas

		HIPOSALIA				SIALORREA				ACTIVIDAD ANTICOLINÉRGICA
		Muy frecuente	Frecuente	Poco frecuente	Frecuencia no conocida	Muy frecuente	Frecuente	Poco frecuente	Frecuencia no conocida	
Antipsicóticos de primera generación	Amisulprida		×			×				+
	Clopentixol	×					×			¿?
	Clorpromazina	×								+++
	Flufenazina				×				×	+
	Flupentixol		×							¿?
	Haloperidol		×				×			+
	Levomepromazina				×					+++
	Loxapina		×							++
	Perfenazina			×						++
	Periciazina				×					¿?
	Pimozida				×				×	+
Zuclopetixol	×					×			+	
Antipsicóticos de segunda generación	Aripiprazol						×			+
	Asenapina						×			+
	Cariprazina							×		++
	Clotiapina				×					++
	Clozapina		×			×				+++
	Lurasidona		×				×			+
	Olanzapina		×					×		++
	Paliperidona		×							+
	Quetiapina	×								++
	Risperidona		×						×	+
	Sertindol		×							+
Ziprasidona		×				×			+	

En la tabla se muestran los antipsicóticos típicos y atípicos comercializados en España, clasificados en función de la generación a la que pertenecen, y su frecuencia de producción de hiposalia y/o sialorrea, además de su actividad anticolinérgica (6, 20, 21, 22, 23). += actividad baja; +++= actividad media; +++= actividad alta; ¿?= actividad desconocida.

5. DISCUSIÓN

En los últimos años, ha habido un incremento de la conciencia sobre la importancia de la salud sistémica, lo que ha supuesto que, de forma paralela, la salud oral de la población general haya mejorado considerablemente ⁽⁴⁾. Sin embargo, a pesar del aumento de interés por la salud bucodental de las personas con esquizofrenia, con la intención de mejorar su salud física, su integración en la comunidad y su calidad de vida ⁽⁴⁵⁾, siguen siendo un grupo vulnerable con grandes necesidades de tratamientos odontológicos ⁽¹⁸⁾.

Los resultados obtenidos en este trabajo evidencian que las personas con esquizofrenia presentan un mayor índice de DT y MT, mientras que el índice de FT es menor respecto a la población general, lo que demuestra que presentan una peor salud bucodental y sugiere que se trata de un grupo de enfermos en desventaja en cuanto a la accesibilidad a los servicios odontológicos ⁽⁹⁾.

El riesgo especialmente elevado de padecer enfermedades orales y dentales en este grupo se debe a factores relacionados tanto con el propio paciente como con los servicios de salud. Entre los factores de riesgo relacionados con el paciente, cabe destacar el abuso de tabaco, alcohol y drogas, el abandono de la higiene oral, el comportamiento evasivo y la dieta rica en hidratos de carbono y azúcares ⁽⁴⁵⁾. Además, la sintomatología de la enfermedad, sobre todo los síntomas negativos, hacen que los pacientes presten menos atención a su salud oral y les dificulta cooperar durante los tratamientos dentales, por lo que, los profesionales en odontología, frecuentemente, consideran a estos pacientes como “difíciles de manejar” y son incapaces de llevar a cabo los tratamientos, optando por alternativas más simples como la extracción del diente afectado, y descartando cualquier otro procedimiento conservador más complejo, lo que da lugar a casos de edentulismo a edades tempranas, repercutiendo negativamente en su salud oral y sistémica ^(2,4). Por otro lado, entre los factores de riesgo relacionados con los servicios de salud, destacan la falta de clínicas dentales adecuadas para la atención de estos pacientes y de fondos destinados a los tratamientos dentales, así como la escasa accesibilidad de las personas con esquizofrenia a los servicios odontológicos. Por último, otro factor relevante, aunque como queda patente en el presente trabajo, poco estudiado hasta la

fecha, es el gran impacto negativo que puede suponer la carga anticolinérgica de la medicación que reciben las personas con esquizofrenia sobre su salud oral ⁽⁴⁵⁾.

La toxicidad anticolinérgica suele ser el resultado de la carga anticolinérgica acumulada de múltiples fármacos, siendo ésta un problema frecuente en las personas con esquizofrenia polimedicadas. Muchos de los fármacos que toman tienen múltiples efectos adversos que van desde la sequedad oral, el estreñimiento y las alteraciones visuales (efectos periféricos) hasta la confusión, el delirio y el deterioro cognitivo grave (efectos en el sistema nervioso central). Actualmente, existen varias escalas que tienen como objetivo estimar la carga anticolinérgica total de un determinado paciente para dar pautas y facilitar su manejo terapéutico (aunque en el sistema público de Osakidetza únicamente está disponible este dato para aquellos pacientes >75 años). En la literatura publicada, las escalas más conocidas son la escala de fármacos anticolinérgicos (ADS), la escala de riesgo anticolinérgico (ARS) y la escala de carga cognitiva anticolinérgica (ACB). Sin embargo, el principal problema a la hora de emplear estas escalas es que no existe un consenso en la elaboración de las mismas, de modo que éstas no incluyen los mismos fármacos y la puntuación otorgada a cada uno de estos fármacos difiere entre ellas. Además, las listas disponibles no son intercambiables y no pueden aplicarse directamente a diferentes entornos en los que la disponibilidad de medicamentos difiere significativamente, ya que, por ejemplo, muchos de los fármacos analizados en estas escalas no están comercializados en España y, sin embargo, otros fármacos con fuerte actividad anticolinérgica no incluidos en las escalas se emplean con frecuencia en España ⁽⁴⁶⁾.

Como se ha comentado anteriormente, los efectos anticolinérgicos de los fármacos que reciben las personas con esquizofrenia se manifiestan, a nivel oral, con una reducción del flujo salival, lo que favorece la acumulación de placa dental al disminuir el aclaramiento bacteriano y la acción antimicrobiana de la saliva y al aumentar la adhesión bacteriana a los tejidos orales ⁽⁸⁾, dando lugar a un desarrollo precoz de caries dentales y un empeoramiento de la enfermedad periodontal ⁽¹⁶⁾. La hipofunción de las glándulas salivales se define como una tasa de flujo salival no estimulada <1 ml/min. Ngo y colaboradores (2018) ⁽¹⁵⁾, analizaron las alteraciones en el flujo salival de 176 pacientes psiquiátricos que estaban bajo tratamiento con

fármacos antipsicóticos y detectaron que el 43,8% de los pacientes presentaba hipofunción de las glándulas salivales. Asimismo, mostraban que aquellos pacientes en tratamiento con antipsicóticos típicos eran más propensos a sufrir una disminución del flujo salival junto a hipofunción de las glándulas salivales y que aquellos tratados con fármacos anticolinérgicos también presentaban una disminución de la secreción salival, uno de los principales factores de riesgo para el correcto mantenimiento de la salud bucodental. La calidad de vida relacionada con la salud oral de las personas con esquizofrenia que sufren sequedad oral podría verse disminuida, ya que, la hiposialia, además de favorecer la aparición de patología orales como la caries dental, también dificulta la fonación, masticación y deglución, aparte de producir halitosis, disgeusia y sensación de boca ardiente ⁽¹³⁾. Además, se ha descrito que los pacientes que sufren sequedad oral consumen bebidas azucaradas con más frecuencia, lo que contribuye a empeorar aún más su salud oral ⁽⁴⁵⁾.

Además de sequedad oral, los antipsicóticos también pueden producir sialorrea, siendo ésta una reacción adversa ampliamente descrita en la literatura y relacionada con el uso de clozapina. Se trata de un efecto adverso dosis-dependiente que aparece en alrededor del 30% de los pacientes tratados con este fármaco, dando lugar a complicaciones psicosociales y médicas, ya que, el babeo constante aumenta el riesgo de sufrir queilitis e infecciones cutáneas. Aunque se desconoce el mecanismo que subyace a este efecto, la hipótesis más probable es que sean múltiples los mecanismos implicados, entre los que destacan la activación de los receptores colinérgicos muscarínicos M₄ y el antagonismo de los receptores α_2 -adrenérgicos ⁽⁴⁷⁾.

Por otro lado, los antipsicóticos, sobre todo los típicos, pueden producir SEP como la distonía maxilofacial, pseudoparkinsonismo y disquinesia, que dificultan la realización de un correcto cepillado dental y complican aún más los tratamientos odontológicos, contribuyendo a empeorar el estado bucodental de estos enfermos ^(4, 13). Los antipsicóticos atípicos, a pesar de presentar un menor riesgo de inducir SEP, no están exentos de efectos adversos, siendo uno de los más frecuentes el síndrome metabólico, que cursa con diabetes, dislipemia y aumento de peso, todos ellos factores de riesgo para el deterioro de la salud oral ⁽⁴⁵⁾.

En cuanto al impacto de los antipsicóticos en la salud bucodental de las personas con esquizofrenia, Cockburn y colaboradores (2017) ⁽⁴⁸⁾, determinaron que los efectos adversos orales más frecuentes de la medicación antipsicótica son la disquinesia tardía dando lugar a movimientos involuntarios de la cara, lengua y labios (94%), la hiposalivación (91%) y la sialorrea (78%). Sin embargo, los antipsicóticos pueden dar lugar a muchos otros efectos adversos orales como, por ejemplo, la estomatitis oral, disfagia, bruxismo, glositis, lengua vellosa, tumefacción de las glándulas salivales, gingivitis, halitosis, ulceraciones de los tejidos blandos, enfermedad periodontal, eritema multiforme, sinusitis, rigidez mandibular, candidiasis oral, Síndrome de Stevens-Johnson y erosión gingival, entre otros.

Por otro lado, se ha descrito que la adherencia al tratamiento con antipsicóticos atípicos es mejor que con los típicos, debido a la menor proporción de efectos adversos neurológicos que inducen. Una mejor adherencia al tratamiento se asocia a una remisión más estable de la sintomatología de la enfermedad y a un mejor juicio por parte del enfermo que le permite llevar a cabo las prácticas de higiene bucal diarias y buscar tratamiento dental en el momento oportuno. Todo ello, conlleva a una mejoría en el estado bucodental con un mayor número de restauraciones dentales y un menor número de extracciones respecto a los pacientes tratados con antipsicóticos típicos o una combinación de ambos ⁽⁴⁵⁾.

En cuanto a la prevalencia de enfermedad periodontal entre las personas con esquizofrenia, la evidencia disponible muestra que ésta también es mayor respecto a la de la población general. A pesar de que no se trata de una enfermedad mortal, es una de las principales causas de pérdidas dentales en los adultos y se ha relacionado con el desarrollo de patologías cardiovasculares, accidentes cerebrovasculares, síndrome metabólico y enfermedades pulmonares ⁽¹⁷⁾. Probablemente, esta mayor prevalencia se deba a varios factores, entre los que destacan los efectos adversos de la medicación que reciben estos enfermos, la inadecuada higiene oral y el abuso de tabaco ⁽¹⁶⁾. Son varios los estudios que han analizado la mayor incidencia de enfermedad periodontal en las personas con esquizofrenia respecto a la población general. Recientemente, Hu y colaboradores (2019) ⁽¹⁷⁾, determinaron, mediante un estudio retrospectivo en el que participaron 3.610 pacientes diagnosticados de esquizofrenia, los factores de riesgo para sufrir enfermedad periodontal. El estudio concluyó que la

edad, el sexo femenino, una historia previa de 2 años de patología periodontal y los fármacos antipsicóticos son factores de riesgo independientes para desarrollar enfermedad periodontal entre este grupo de enfermos. Además, la hiposalivación inducida por los antipsicóticos típicos aumenta el riesgo de enfermedad periodontal, mientras que la hipersalivación se considera un factor protector. Por lo tanto, las personas con esquizofrenia que sufren hiposalivación inducida por los antipsicóticos, tienen mayor riesgo de sufrir enfermedad periodontal que aquellos con hipersalivación. Asimismo, Chu y colaboradores (2012) ⁽¹⁸⁾, analizaron la salud periodontal de 1.048 pacientes diagnosticados de esquizofrenia, obteniendo como resultado de su estudio que tan solo el 6,4% de los pacientes presentaban salud gingival; el 2,9% presentaba sangrado gingival, el 51,3% cálculo dental, el 35,9% bolsas periodontales poco profundas y el 3,5% bolsas periodontales profundas (>6 mm), por lo que, al compararlo con los datos obtenidos del grupo control, evidenciaron que la salud periodontal de las personas con esquizofrenia es considerablemente peor que la de la población general.

La cavidad oral es el foco de múltiples infecciones y procesos inflamatorios que incrementan el riesgo de desarrollar enfermedades sistémicas como las enfermedades cardiovasculares, diabetes y neumonía bacteriana, por lo que, las enfermedades orales, además de afectar a la estética y función, son una causa importante de morbilidad sistémica ⁽¹⁰⁾. Todos los factores anteriormente mencionados, convierten a las personas con esquizofrenia en un grupo de pacientes vulnerables con una peor salud bucodental respecto a la población general. Además, se ha descrito que la salud bucodental de estos enfermos empeora a medida que aumenta su edad y la duración de hospitalización siendo, a su vez, peor entre las personas con esquizofrenia hospitalizadas que en las personas con esquizofrenia ambulatorias ⁽¹⁵⁾.

La mala higiene oral se asocia a colonización bacteriana y a cambios en la microbiota oral, que pueden dar lugar a daños irreversibles de los dientes y las encías ⁽⁹⁾. Además, la persistencia de toxinas bacterianas en focos de infección oral, como la caries dental, puede desencadenar un incremento de catecolaminas, dando lugar a arritmias focales, así como incrementar el riesgo de bacteriemia por el paso de las bacterias o sus toxinas al torrente sanguíneo ⁽⁴⁾. Se han descrito casos de paso de microorganismos de la placa dental al torrente sanguíneo provocando, consecuentemente, una infección del

endotelio vascular, favoreciendo la aparición de aterosclerosis e incrementando el riesgo de insuficiencia cardíaca e infarto de miocardio ⁽⁹⁾.

Por todo ello, la esquizofrenia se asocia a una comorbilidad considerable, estimándose que las personas con esquizofrenia tienen entre 2 y 2,5 veces más de probabilidades de morir a una edad temprana que el resto de la población como consecuencia de las repercusiones sistémicas de la pobre salud oral ⁽⁴⁹⁾, que, además de reducir la calidad y esperanza de vida de estos pacientes entre 15 y 20 años, también afecta a la recuperación de los síntomas psicóticos y de la función social ⁽⁴⁾.

6. CONCLUSIONES

Los resultados obtenidos en este trabajo nos han llevado a las siguientes conclusiones:

1. Los pacientes hospitalizados o ambulatorios con diagnóstico de esquizofrenia presentan una peor salud bucodental en comparación con la población general, con un número significativamente mayor de dientes cariados y perdidos, y una menor tasa de piezas obturadas.
2. Las enfermedades psiquiátricas (entre ellas la esquizofrenia) suponen una probabilidad mayor (2.89) de perder toda la dentición (edentulismo).
3. Los estudios realizados hasta la fecha no han tenido en cuenta en el análisis de la salud bucodental el tratamiento farmacológico (antipsicóticos y otros fármacos con perfil anticolinérgico) que reciben estos pacientes, a pesar de ser una variable relevante, teniendo en cuenta su capacidad para alterar el flujo salival (hiposaliva y/o sialorrea) e inducir SEP.
4. El desarrollo de una herramienta de cribado universal y efectiva para medir la carga anticolinérgica debería ser una prioridad, ya que, junto con un conocimiento más exhaustivo de los efectos adversos orales de los fármacos que reciben las personas con esquizofrenia, ayudaría a realizar un uso racional de los mismos, aumentando la eficacia y seguridad de los tratamientos.
5. Las personas con esquizofrenia son un grupo de población con grandes necesidades de tratamientos odontológicos, por lo que es necesario promover el desarrollo e implantación de programas de prevención y cuidados bucodentales que mejoren la calidad asistencial.
6. Debido a la estrecha relación entre la salud oral y sistémica, el manejo de estos pacientes debe ser multidisciplinar, prestando especial atención al control de los factores de riesgo relacionados, tanto con la enfermedad, como con el tratamiento farmacológico, que puedan repercutir negativamente sobre su salud, aumentando así su calidad y esperanza de vida.

De manera global, este trabajo pone de manifiesto una peor salud bucodental de las personas con esquizofrenia en comparación con la población general (con mayor prevalencia de caries, mayor necesidad de extracción de piezas dentales...), lo que eleva la importancia de garantizar que estas personas tengan una adecuada información y apoyo para vivir de manera independiente, incluyendo información sobre un adecuado cuidado dental y un acceso adecuado a los servicios de cuidados odontológicos. El cuidado de la salud bucodental contribuye a mejorar la salud general, la autoestima, el funcionamiento cotidiano, la inclusión social y la calidad de vida, mientras que, por el contrario, una mala salud bucodental predispone a otros problemas físicos como infecciones respiratorias o enfermedades cardíacas.

Entre los factores que pueden afectar al deterioro de la salud bucodental de este colectivo, se encuentra el propio tratamiento farmacológico con antipsicóticos, ya que estos fármacos pueden modular la producción de saliva. Aunque, actualmente, la elección del tratamiento antipsicótico se basa principalmente en la eficacia clínica, aportar conocimiento relacionado con el perfil de seguridad oral de estos fármacos, permitiría un tratamiento individualizado para cada paciente, cumpliéndose los objetivos de la prescripción racional de medicamentos y dotando a los profesionales de la psiquiatría de una importante herramienta en la decisión terapéutica y toma de decisiones.

AGRADECIMIENTOS

Me gustaría agradecer al Dr. Javier Ballesteros la oportunidad de acudir como oyente a las clases de revisión sistemática y meta-análisis que imparte en el “*Máster de Farmacología. Desarrollo, Evaluación y Utilización Racional de Medicamentos*”, que me ha permitido aprender a manejar el programa de análisis RevMan, fundamental en el desarrollo de este trabajo.

7. BIBLIOGRAFÍA

1. Agarwal D, Kumar A, B CM, Kumar V, Sethi S. Oral health perception and plight of patients of schizophrenia. *Int J Dent Hyg.* 2021;19(1):121-126. doi: 10.1111/idh.12467
2. Denis F, Goueslard K, Siu-Paredes F, Amador G, Rusch E, Bertaud V, et al. Oral health treatment habits of people with schizophrenia in France: A retrospective cohort study. *PLoS One.* 2020;15(3):e0229946. doi: 10.1371/journal.pone.0229946
3. Departamento de Salud del Gobierno Vasco. Osakidetza [Internet]. Disponible en: <https://www.osakidetza.euskadi.eus/esquizofrenia/ab84-oessmcon/es/>. Accedido el 18 de marzo, 2021
4. Yang M, Chen P, He MX, Lu M, Wang HM, Soares JC, et al. Poor oral health in patients with schizophrenia: A systematic review and meta-analysis. *Schizophr Res.* 2018;201:3-9. doi: 10.1016/j.schres.2018.04.031
5. Denis F, Milleret G, Wallenhorst T, Carpentier M, Rude N, Trojak B. Oral health in schizophrenia patients: A French Multicenter Cross-Sectional Study. *Presse Med.* 2019;48(2):e89-e99. doi: 10.1016/j.lpm.2018.06.018
6. Bermejo JC, Rodicio SG. Antipsicóticos típicos. Antipsicóticos atípicos. *FMC.* 2007;14(10):637-647. doi: 10.1016/S1134-2072(07)71951-5
7. Solé B, Jiménez E. Antipsicóticos: aspectos neurocognitivos. *Psiquiatr Biol.* 2015;22(S2):29-35. doi: 10.1016/S1134-5934(15)30020-8
8. Tiisanoja A, Syrjälä AM, Anttonen V, Ylöstalo P. Anticholinergic burden, oral hygiene practices, and oral hygiene status-cross-sectional findings from the Northern Finland Birth Cohort 1966. *Clin Oral Investig.* 2021;25(4):1829-1837. doi: 10.1007/s00784-020-03485-0
9. Sun XN, Zhou JB, Li N. Poor Oral Health in Patients with Schizophrenia: a Meta-Analysis of Case-Control Studies. *Psychiatr Q.* 2021;92(1):135-145. doi: 10.1007/s11126-020-09752-3

10. Kisely S, Baghaie H, Lalloo R, Siskind D, Johnson NW. A systematic review and meta-analysis of the association between poor oral health and severe mental illness. *Psychosom Med.* 2015;77(1):83-92. doi: 10.1097/PSY.0000000000000135
11. Kisely S, Quek LH, Pais J, Lalloo R, Johnson NW, Lawrence D. Advanced dental disease in people with severe mental illness: systematic review and meta-analysis. *Br J Psychiatry.* 2011;199(3):187-193. doi: 10.1192/bjp.bp.110.081695
12. Wey MC, Loh SY, Doss JG, Abu Bakar AK, Kisely S. The oral health of people with chronic schizophrenia: A neglected public health burden. *Aust N Z J Psychiatry.* 2016;50(7):685-694. doi: 10.1177/0004867415615947
13. Chapuis J, Siu-Paredes F, Pavageau C, Amador G, Rude N, Denis F. Anticholinergic Drugs and Oral Health-related Quality of Life in Patients with Schizophrenia: A Pilot Study. *Transl Neurosci.* 2020;11:10-16. doi: 10.1515/tnsci-2020-0003
14. Pedersen AML, Sorensen CE, Proctor GB, Carpenter GH, Ekström J. Salivary secretion in health and disease. *J Oral Rehabil.* 2018;45(9):730-746. doi: 10.1111/joor.12664
15. Ngo DYJ, Thomson WM, Subramaniam M, Abdin E, Ang KY. The oral health of long-term psychiatric inpatients in Singapore. *Psychiatry Res.* 2018;266:206-211. doi: 10.1016/j.psychres.2018.05.048
16. Eltas A, Kartalci S, Eltas SD, Dündar S, Uslu MO. An Assessment of periodontal health in patients with schizophrenia and taking antipsychotic medication. *Int J Dent Hyg.* 2013;11(2):78-83. doi: 10.1111/j.1601-5037.2012.00558.x
17. Hu KF, Ho PS, Chou YH, Tsai JH, Lin CHR, Chuang HY. Periodontal disease and effects of antipsychotic medications in patients newly diagnosed with schizophrenia: a population-based retrospective cohort. *Epidemiol Psychiatr Sci.* 2019;29:e49. doi: 10.1017/S204579601900043X
18. Chu KY, Yang NP, Chou P, Chiu HJ, Chi LY. Comparison of oral health between inpatients with schizophrenia and disabled people or the general population. *J Formos Med Assoc.* 2012;111(4):214-219. doi: 10.1016/j.jfma.2011.02.005

19. Do LG, Roberts-Thomson KF. Dental caries experience in the Australian adult population. *Aust Dent J.* 2007;52(3):249-251. doi: 10.1111/j.1834-7819.2007.tb00496.x
20. Fichas técnicas de antipsicóticos. CIMA [Internet]. Disponibles en: <https://cima.aemps.es/cima/publico/home.html>. Accedido el 9 de marzo, 2021
21. Keepers GA, Fochtmann LJ, Anzia JM, Benjamin S, Lyness JM, Mojtabai R, et al. The American Psychiatric Association practice guideline for the treatment of patients with schizophrenia [Internet]. American Psychiatric Association; 2020 [consulta, 10/03/2021]. Disponible en: <https://psychiatryonline.org/doi/pdf/10.1176/appi.books.9780890424841>
22. Miyamoto S, Merrill DB, Jarskog LF, Fleischacker WW, Marder SR, Lieberman JA. Antipsychotic Drugs. En: Tasman A, Kay J, Lieberman JA, First MB, Riba MB, editors. *Psychiatry*. 4th ed. 2015. p. 2088-2128. doi: 10.1002/9780470515167.ch102
23. Gutiérrez SF. Tratamiento actual con antipsicóticos de la esquizofrenia. *Farm Hosp.* 1998;22(4):207-212
24. Velasco E, Machuca G, Martínez-Sahuquillo A, Ríos V, Lacalle J, Bullón P. Dental health among institutionalized psychiatric patients in Spain. *Spec Care Dentist.* 1997;17(6):203-206. doi: 10.1111/j.1754-4505.1997.tb00897.x
25. Ramon T, Grinshpoon A, Zusman SP, Weizman A. Oral health and treatment needs of institutionalized chronic psychiatric patients in Israel. *Eur Psychiatry.* 2003;18(3):101-105. doi: 10.1016/s0924-9338(03)00023-3
26. Arnaiz A, Zumárraga M, Díez-Altuna I, Uriarte JJ, Moro J, Pérez-Ansorena MA. Oral health and the symptoms of schizophrenia. *Psychiatry Res.* 2011;188(1):24-28. doi: 10.1016/j.psychres.2010.09.012
27. Bertaud-Gounot V, Kovess-Masfety V, Perrus C, Trohel G, Richard F. Oral health status and treatment needs among psychiatric inpatients in Rennes, France: a cross-sectional study. *BMC Psychiatry.* 2013;13:227. doi: 10.1186/1471-244X-13-227
28. Đorđević V, Jovanović M, Miličić B, Stefanović V, Đukić-Dejanović S. Prevalence of dental caries in hospitalized patients with schizophrenia. *Vojnosanit Pregl.* 2016;73(12):1102-1108. doi: 10.2298/VSP150917111D

29. Velasco-Ortega E, Monsalve-Guil L, Ortiz-Garcia I, Jimenez-Guerra A, Lopez-Lopez J, Segura-Egea JJ. Dental caries status of patients with schizophrenia in Seville, Spain: a case-control study. *BMC Res Notes*. 2017;10(1):50. doi: 10.1186/s13104-016-2368-9
30. Adam H, Preston AJ. The oral health of individuals with dementia in nursing homes. *Gerodontology*. 2006;23(2):99-105. doi: 10.1111/j.1741-2358.2006.00118.x
31. Burchell A, Fernbacher S, Lewis R, Neil A. "Dental as Anything" Inner South Community Health Service Dental Outreach to People with a Mental Illness. *Australian Journal of Primary Health*. 2006;12(2):75-82. doi: 10.1071/PY06025
32. Chalmers JM, Kingsford Smith D, Carter KD. A multidisciplinary dental program for community-living adults with chronic mental illness. *Spec Care Dentist*. 1998;18(5):194-201. doi: 10.1111/j.1754-4505.1998.tb01739.x
33. Hede B, Petersen PE. Self-assessment of dental health among Danish noninstitutionalized psychiatric patients. *Spec Care Dentist*. 1992;12(1):33-36. doi: 10.1111/j.1754-4505.1992.tb00405.x
34. Hede B. Oral health in Danish hospitalized psychiatric patients. *Community Dent Oral Epidemiol*. 1995;23(1):44-48. doi: 10.1111/j.1600-0528.1995.tb00196.x
35. Kumar M, Chandu GN, Shafiulla MD. Oral health status and treatment needs in institutionalized psychiatric patients: one year descriptive cross sectional study. *Indian J Dent Res*. 2006;17(4):171-177. doi: 10.4103/0970-9290.29868
36. Lalloo R, Kisely S, Amarasinghe H, Perera R, Johnson N. Oral health of patients on psychotropic medications: a study of outpatients in Queensland. *Australas Psychiatry*. 2013;21(4):338-342. doi: 10.1177/1039856213486308
37. Lewis S, Jagger RG, Treasure E. The oral health of psychiatric in-patients in South Wales. *Spec Care Dentist*. 2001;21(5):182-186. doi: 10.1111/j.1754-4505.2001.tb00252.x
38. McCreddie RG, Stevens H, Henderson J, Hall D, McCaul R, Filik R, et al. The dental health of people with schizophrenia. *Acta Psychiatr Scand*. 2004;110(4):306-310. doi: 10.1111/j.1600-0447.2004.00373.x

39. Mirza I, Day R, Phelan M, Wulff-Cochrane V. Oral health of psychiatric in-patients: A point prevalence survey of an inner-city hospital. *Psychiatric Bulletin*. 2001;25(4):143-145. doi: 10.1192/pb.25.4.143
40. Patel R, Gamboa A. Prevalence of oral diseases and oral-health-related quality of life in people with severe mental illness undertaking community-based psychiatric care. *Br Dent J*. 2012;213(9):E16. doi: 10.1038/sj.bdj.2012.989
41. Purandare N, Woods E, Butler S, Morris J, Vernon M, McCord JF, et al. Dental health of community-living older people attending secondary healthcare: a cross-sectional comparison between those with and without diagnosed mental illness. *Int Psychogeriatr*. 2010;22(3):417-425. doi: 10.1017/S1041610209991438
42. Syrjälä AMH, Ylöstalo P, Ruoppi P, Komulainen K, Hartikainen S, Sulkava R, et al. Dementia and oral health among subjects aged 75 years or older. *Gerodontology*. 2012;29(1):36-42. doi: 10.1111/j.1741-2358.2010.00396.x
43. Tang WK, Sun FC, Ungvari GS, O'Donnell D. Oral health of psychiatric in-patients in Hong Kong. *Int J Soc Psychiatry*. 2004;50(2):186-191. doi: 10.1177/0020764004043134
44. Vigild M, Brinck JJ, Christensen J. Oral health and treatment needs among patients in psychiatric institutions for the elderly. *Community Dent Oral Epidemiol*. 1993;21(3):169-171. doi: 10.1111/j.1600-0528.1993.tb00745.x
45. Grinshpoon A, Zusman SP, Weizman A, Ponizovsky AM. Dental Health and the Type of Antipsychotic Treatment in Inpatients with Schizophrenia. *Isr J Psychiatry Relat Sci*. 2015;52(2):114-118. PMID: 26431415
46. Lertxundi U, Domingo-Echaburu S, Hernandez R, Peral J, Medrano J. Expert-based drug lists to measure anticholinergic burden: similar names, different results. *Psychogeriatrics*. 2013;13(1):17-24. doi: 10.1111/j.1479-8301.2012.00418.x
47. Praharaj SK, Arora M, Gandotra S. Clozapine-induced sialorrhea: pathophysiology and management strategies. *Psychopharmacology*. 2006;185(3):265-273. doi: 10.1007/s00213-005-0248-4

48. Cockburn N, Pradhan A, Taing MW, Kisely S, Ford PJ. Oral health impacts of medications used to treat mental illness. *J Affect Disord.* 2017;223:184-193. doi: 10.1016/j.jad.2017.07.037
49. Organización Mundial de la Salud (OMS) [Internet]. Disponible en: <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/schizophrenia>. Accedido el 2 de abril, 2021

8. ANEXOS

Estudio	Tamaño muestral (n)		Variables analizadas								Medicación
	C	E	DMFT		MT		DT		FT		
			C	E	C	E	C	E	C	E	
Velasco et al., 1997 ⁽¹⁹⁾	261	352	12.5 ± 7.1	25.3 ± 7.4	7.5 ± 6.8	17.1 ± 10.3	2.9 ± 2.9	8.2 ± 7.0	2.1 ± 3.1	0.02 ± 0.2	Fenotiazinas (74,6%); Antiparkinsonianos (52,7%); Benzodiacepinas (36,4%); Antidepresivos (6%)
Ramon et al., 2003 ⁽²⁰⁾	7139	277	8.5 ± 5.0	27.7 ± 6.1	0.3 ± 0.7	19.4 ± 0.9	2.3 ± 2.9	6.7 ± 6.9	6.0 ± 4.7	1.5 ± 3.6	Anticolinérgicos (50%)
Arnaiz et al., 2011 ⁽²¹⁾	66	66	7.8 ± 4.4	13.5 ± 7.3	1.5 ± 2.0	5.7 ± 7.1	0.7 ± 1.2	4.4 ± 4.0	5.5 ± 3.6	3.5 ± 3.2	---
Chu et al., 2012 ⁽¹⁸⁾	2660	1103	8.4 ± 7.0	14.0 ± 8.5	---	---	---	---	---	---	---
Bertaud-Gounot et al., 2013 ⁽²²⁾	1000	59	14.6 ± 6.0	14.6 ± 8.7	3.0 ± 3.7	5.5 ± 9.0	1.2 ± 2.0	3.7 ± 4.6	10.4 ± 5.4	5.5 ± 5.1	Antipsicóticos típicos (48,4%) y atípicos (47,8%); Ansiolíticos (43,5%); Hipnóticos y sedantes (37,9%); Antidepresivos (31,7%)
Dordevic et al., 2016 ⁽²³⁾	190	190	12.5 ± 5.6	18.6 ± 7.1	3.3 ± 3.8	8.78 ± 7.9	2.2 ± 2.6	7.6 ± 5.6	7.0 ± 4.1	2.2 ± 2.9	Antipsicóticos (Haloperidol 27,4%; Clozapina 17,9%; Clorpromazina 17,9%; Olanzapina 17,9%); Antiepilépticos (71,1%); Hipnóticos y sedantes (33,2%); Ansiolíticos (84,2%); Antidepresivos (7,9%); Antiparkinsonianos (57,9%)
Wey et al., 2016 ⁽¹²⁾	8332	543	11.7 ± 0.12	20.5 ± 9.9	8.3 ± 0.1	16.6 ± 11.0	1.7 ± 0.1	3.5 ± 4.3	1.6 ± 0.04	0.4 ± 1.1	---
Velasco-Ortega et al., 2017 ⁽²⁴⁾	50	50	14.2 ± 4.9	17.8 ± 8.5	5.4 ± 5.1	9.1 ± 8.6	6.5 ± 4.4	7.3 ± 5.7	2.3 ± 3.5	1.4 ± 2.7	Fenotiazinas (72%); Antipsicóticos atípicos (60%); Benzodiacepinas (50%); Antiparkinsonianos (50%)

Anexo 1. Información básica sobre los estudios incluidos en el meta-análisis para la valoración de los índices DMFT, MT, DT y FT, incluida la medicación prescrita a las personas con esquizofrenia.