



FACULTAD DE MEDICINA
UNIVERSIDAD DE CANTABRIA

GRADO EN MEDICINA

TRABAJO FIN DE GRADO

**Aspectos perinatales de hijos de pacientes con esquizofrenia:
aspectos clínicos y biológicos.**

**Perinatal aspects of children of patients with schizophrenia:
clinical and biological outcomes.**

Autor: Alejandro Gañán Boscá

Director: Dr. Benedicto Crespo Facorro

Santander, Junio 2018

© Alejandro Gañán Boscá, 2018

ÍNDICE

Resumen	4
Abstract	5
1. Introducción.	6
1.1.- Complicaciones obstétricas del embarazo.	6
1.2.- Esquizofrenia (292.90 (f20.9))	9
1.3.- Diabetes mellitus.	11
1.4.- Síntesis de la introducción.	12
2. Objetivo y justificación de la revisión bibliográfica.	13
2.1.- Objetivo de la revisión bibliográfica.	13
2.2.- Justificación de la revisión bibliográfica.	14
3. Material y métodos.	16
3.1.- Diseño.	16
3.2.- Estrategia de búsqueda.	16
3.3.1.- Búsqueda de estudios sobre la incidencia de complicaciones obstétricas y/o anomalías perinatales en progenitores con esquizofrenia.	18
3.3.2.- Criterios de inclusión y de exclusión de los estudios sobre la incidencia de complicaciones obstétricas y/o anomalías perinatales en progenitores con esquizofrenia.	20
3.3.3.- Extracción de los datos de los estudios sobre la incidencia de complicaciones obstétricas y/o anomalías perinatales en progenitores con esquizofrenia.	20
3.3.4.- Análisis de los datos de los estudios sobre la incidencia de complicaciones obstétricas y/o anomalías perinatales en progenitores con esquizofrenia.	21
3.4.1.- Búsqueda de estudios sobre la asociación de diabetes y ser familiar de un individuo con esquizofrenia.	22
3.4.2.- Criterios de inclusión y de exclusión de los estudios sobre sobre la asociación de diabetes y ser familiar de un individuo con esquizofrenia.	23
3.4.3.- Extracción de datos de los estudios sobre la asociación de diabetes y ser familiar de un individuo con esquizofrenia.	24
3.4.4.- Análisis de los datos de los estudios sobre la asociación de diabetes y ser familiar de un individuo con esquizofrenia.	24

4. Resultados.	26
4.1.1.- Características y resultados individuales de los estudios sobre la incidencia de complicaciones obstétricas y/o alteraciones perinatales en progenitores con esquizofrenia.	26
4.1.2.- Riesgos de sesgos de los estudios sobre la incidencia de complicaciones obstétricas y/o alteraciones perinatales en progenitores con esquizofrenia.	30
4.1.3.- Exploración de la inconsistencia de los estudios sobre la incidencia de complicaciones obstétricas y/o alteraciones perinatales en progenitores con esquizofrenia.	33
4.1.4.- Síntesis de los resultados de los estudios sobre la incidencia de complicaciones obstétricas y/o alteraciones perinatales en progenitores con esquizofrenia.	34
4.2.1.- Características y resultados individuales de los estudios sobre la incidencia de diabetes y/u otras alteraciones de la glucosa en familiares de primer grado de individuos diabéticos.	37
4.2.2.- Riesgo de sesgos de los estudios sobre la incidencia de diabetes y/u otras alteraciones de la glucosa en familiares de primer grado de individuos con esquizofrenia.	39
4.2.3.- Exploración de inconsistencia de los estudios sobre la incidencia de diabetes y/o alteraciones de la glucosa en familiares de primer grado de individuos con esquizofrenia.	40
4.2.4.- Síntesis de los resultados de los estudios sobre la incidencia de diabetes y/u otras alteraciones de la glucosa en familiares de primer grado de individuos diabéticos.	40
5. Discusión.	42
5.1.1.- Resumen de la evidencia de los estudios sobre la incidencia de complicaciones obstétricas y/o alteraciones perinatales en progenitores con esquizofrenia.	42
5.1.2.- Interpretación de los resultados de los estudios sobre la incidencia de complicaciones obstétricas y/o alteraciones perinatales en progenitores con esquizofrenia.	42
5.1.3.- Limitaciones de los estudios sobre la incidencia de complicaciones obstétricas y/o alteraciones perinatales en progenitores con esquizofrenia.	44
5.2.1.- Resumen de la evidencia de los estudios sobre la incidencia de diabetes y/u otras alteraciones de la glucosa en familiares de primer grado de individuos diabéticos.	44
5.2.2.- Interpretación de los resultados de los estudios sobre la incidencia de diabetes y/u otras alteraciones de la glucosa en familiares de primer grado de individuos diabéticos.	45
5.2.3.- Limitaciones de los estudios sobre la incidencia de diabetes y/u otras alteraciones de la glucosa en familiares de primer grado de individuos diabéticos.	45
5.3.- Futuras investigaciones.	45
6. Conclusiones.	47
7. Agradecimientos.	49
8. Bibliografía.	50

RESUMEN

Los embarazos de individuos con esquizofrenia han sido considerados clásicamente como embarazos de mayor riesgo basándose en la condición de enfermedad crónica, las comorbilidades asociadas típicamente a los individuos con esquizofrenia y al hecho de que numerosos estudios han relacionado la patología psiquiátrica con un mayor número de complicaciones obstétricas y/o alteraciones perinatales sin especificar dicha asociación respecto a los distintos cuadros psiquiátricos. En este trabajo estudiaremos la literatura existente con la intención de ver la realidad de dicha asociación.

Para la realización de esta revisión bibliográfica se han utilizado los criterios de búsqueda PRISMA, mediante la cual se han obtenido un total de siete estudios que observan la incidencia de las distintas complicaciones obstétricas y/o anomalías perinatales en los embarazos de progenitores con esquizofrenia respecto a los de la población general.

Posteriormente se ha realizado una síntesis de los distintos resultados de dichos estudios con la intención de focalizar la realidad de este campo en la práctica clínica.

También se ha realizado una segunda revisión de artículos que buscan la asociación entre los hijos de individuos esquizofrénicos y una mayor incidencia de diabetes en los mismos, si bien sirve más de complemento que como eje central, ya que las complicaciones obstétricas y los aspectos perinatales de hijos de individuos con esquizofrenia constituyen el núcleo del trabajo .

Palabras clave: Esquizofrenia; complicaciones obstétricas; alteraciones perinatales; diabetes.

ABSTRACT

The pregnancies of individuals with schizophrenia have been considered typically as pregnancies of higher risk due to the condition of chronic disease, the environmental factors typically associated to these individuals and the fact that numerous studies have related this psychiatric disease with a great number of obstetric complications and / or perinatal alterations without specifying this association according to the different psychiatric frames. In this work we will study the current literature with the intention of seeing reality of such association.

In order to carry out this bibliographical review the PRISMA search criteria were used have been applied, so through which we have obtained a total of seven studies that observe point out the incidence of the different obstetric complications and / or perinatal anomalies in the pregnancies of parents with schizophrenia with respect to those of from the general population.

Subsequently, a synthesis of the different results of these studies was made with the intention of focusing the reality of this field in the clinical practice.

A second review of articles that seek the association between the children of schizophrenic parents and a higher incidence of diabetes has also been made, although it serves is intended to be a complement more than the central axis.

Key words: Schizophrenia; obstetric complications; perinatal disorders; diabetes.

1. INTRODUCCIÓN.

Para poder investigar de forma apropiada el fundamento de esta revisión bibliográfica hay que estar familiarizado con diversas entidades clínicas como son las diferentes complicaciones obstétricas que se dan con mayor frecuencia en la población general, la visión clásica que se tiene sobre los embarazos de progenitores con esquizofrenia y sus efectos en el embarazo y periparto con la intención de sentar las bases del objetivo de la revisión y la diabetes mellitus.

De esta forma comenzaremos la introducción abordando las complicaciones obstétricas y anomalías perinatales más frecuentes.

1.1.- COMPLICACIONES OBSTÉTRICAS DEL EMBARAZO.

En este apartado vamos a hacer referencia a las complicaciones obstétricas típicas de la población general, lo cual servirá tanto para entender en qué consisten las patologías que se van comentando a lo largo de la revisión como para ser conscientes de los fenómenos que ocurren en el embarazo de progenitores que forman parte de la población general.

Trastornos hipertensivos del embarazo.

En este grupo se engloban varias patologías⁽¹⁾:

- Hipertensión gestacional: Consiste en observar cifras de presión arterial igual o mayores de 140/90 mm Hg en mujeres por primera vez durante su embarazo y en las que no se identifica proteinuria. Su diagnóstico es de exclusión ya que se basa en la recuperación de las cifras tensionales en las doce semanas siguientes al parto⁽¹⁾.
- Preclampsia: Los criterios mínimos de la preclampsia consisten en cifras de presión arterial iguales o superiores a 140/90 mm Hg después de la semana 20 de la gestación acompañadas de un valor de proteinuria igual o mayor a 300 mg/24 horas. La certidumbre del diagnóstico aumenta conforme más graves son la hipertensión y la proteinuria y conforme se observan anomalías analíticas de la función hepática, renal y hematológica⁽¹⁾.
- Eclampsia: Presencia de convulsiones en una mujer diagnosticada de preclampsia sin que dichas convulsiones puedan ser atribuidas a otra causa⁽¹⁾.

Este grupo de trastornos hipertensivos han fomentado la realización de medidas de la tensión arterial durante el embarazo de forma protocolizada, de forma que los registros formen parte de la historia clínica de la mujer embarazada y puedan ser estudiados en caso de necesidad.

Hemorragia obstétrica.

Existen distintas condiciones que pueden producir un sangrado durante el embarazo que pueden ocurrir tanto en el preparto (como es el caso de la placenta previa o el desprendimiento prematuro de placenta) o el postparto (atonía uterina o desgarros del aparato genital) siendo esta segunda más frecuente⁽¹⁾.

La hemorragia obstétrica supone una causa importante de fallecimientos maternos del embarazo/parto, si bien esta ha disminuido mucho con la modernización de la obstetricia en el mundo⁽¹⁾.

Parto pretérmino.

Hace referencia a aquellos partos que ocurren en neonatos que nacen en etapas demasiado tempranas de la gestación, en concreto a aquellos que nacen previamente a la semana 37 de la gestación⁽¹⁾.

En Estados Unidos en 2001 se estudió la mortalidad asociada al parto pretérmino y se observó que aproximadamente 28000 lactantes fallecieron durante el primer año de vida, de los cuales el parto pretérmino se relacionó con el 66% de ellos. También se observó un menor porcentaje en la cantidad de embarazos con nacidos vivos en los partos pretérmino (Figura 1)⁽¹⁾.

· Mortalidad de lactantes en Estados Unidos en 2001

	Nacidos vivos (%)	Muertes de lactantes (%)
Total de lactantes	4 026 036 (100)	27 523 (100)
Edad gestacional en el momento del nacimiento		
Menos de 32 semanas	77 676 (1.9)	14 060 (51)
32 a 36 semanas	390 623 (10)	3 538 (13)
37 a 41 semanas	3 235 790 (80)	8 221 (30)
42 semanas o más	274 065 (7)	809 (2.9)
Desconocida	39 882 (1)	894 (3.2)

Figura 1. Mortalidad de lactantes en Estados Unidos en 2001. Adaptado de Mathews et al., 2003⁽¹⁾.

Con esto se puede afirmar que el embarazo pretérmino puede suponer una causa importante de mortalidad, si bien actualmente existen protocolos de atención para los embarazos de la población general diseñados de forma específica para la semana en la que se produce dicho parto, lo cual ha mejorado las cifras de mortalidad⁽¹⁾.

Algunos de los factores de riesgo del parto pretérmino pueden observarse de forma habitual en ciertos trastornos psiquiátricos como son una inadecuada alimentación durante el embarazo, el sobrepeso/obesidad y el consumo de sustancias tóxicas (alcohol y tabaco), si bien englobar a todos los trastornos psiquiátricos en este grupo de riesgo puede constituir un error estadístico⁽¹⁾.

Trastornos del crecimiento fetal

A la hora de hablar de trastornos del crecimiento fetal, si bien existen muchas patologías, es de especial interés centrarse en dos de ellas, como son el bajo peso al nacer (<2500 gramos) y la macrosomía o peso al nacer de 4000 gramos o más⁽¹⁾.

Ambos trastornos del crecimiento fetal conllevan una serie de riesgos y mortalidad asociada. Cabe destacar la asociación existente entre el bajo peso al nacer y el embarazo pretérmino⁽¹⁾.

Es importante señalar que el consumo de tabaco si se continúa durante el embarazo supone un riesgo relativo de 2,5 respecto a las mujeres que no consumen tabaco durante el embarazo⁽²⁾.

Sin embargo ocurre lo mismo que en el apartado anterior, es decir, aunque diversos estudios apoyan un aumento del consumo del tabaco entre los individuos con esquizofrenia, la generalización de un hábito como es el consumo de sustancias tóxicas en los pacientes psiquiátricos es un error que debería evitarse ya que dicho consumo es investigado en el abordaje inicial de cualquier mujer embarazada de la población general, por lo que pese a ser un factor de riesgo no debería suponer, en principio, la aplicación de medidas especiales más allá de las realizadas en la población general^{(3),(4),(5),(6)}.

Importancia de las complicaciones obstétricas en la mujer con esquizofrenia.

Ya descritas las complicaciones obstétricas y alteraciones perinatales más frecuentes del embarazo y periparto debemos plantear el hecho de que también son consideradas las más frecuentes en el embarazo de progenitores con esquizofrenia, por lo que los protocolos y distintos controles a lo largo del embarazo deberían diagnosticarlas por igual en ambos grupos sin que ello suponga unas medidas de control especiales en los individuos con esquizofrenia.

Por tanto, inicialmente podríamos suponer que no existe una razón de peso en cuanto a la necesidad de realizar un control más exhaustivo del embarazo de progenitores con esquizofrenia, si bien clásicamente siempre se ha tenido especial cuidado con este grupo de individuos.

1.2.- ESQUIZOFRENIA (292.90 (F20.9))

Actualmente la esquizofrenia tiene una prevalencia a lo largo de la vida que se sitúa entre el 0,3 y el 0,7% de la población, si bien se han descrito variaciones según la raza, el grupo étnico, el país y el origen geográfico en los inmigrantes e hijos de éstos. La proporción de esquizofrenia en base al sexo de los individuos difiere en base a la muestra y población analizada⁽⁷⁾.

La condición de esquizofrenia en la mujer se diagnostica habitualmente entre los 25 y 30 años mientras que en el hombre se suele diagnosticar entre los 15 y 28 años^{(7),(8)}.

Ambas son edades durante las cuales se produce frecuentemente el embarazo y el deseo del mismo, por lo que tenemos que tener en cuenta que ante un individuo con esquizofrenia que nos pregunte sobre esta posibilidad tenemos que ser capaces de elaborar una respuesta que aclare sus preocupaciones.

A esto se le suma el hecho de que numerosos estudios muestran una tendencia creciente en las tasas de fertilidad de las mujeres con esquizofrenia gracias a las mejoras en el cuidado de los trastornos mentales, el fácil acceso a la sanidad, el manejo frente a los primeros episodios psicóticos y la desinstitucionalización (la cual favorece su sociabilización), por lo que cada vez se hace más necesario que el profesional médico sea capaz de informar de forma concisa y precisa al individuo sobre las implicaciones que tiene la condición de esquizofrenia de cara al embarazo^{(3),(4),(9),(10),(11),(12),(13)}.

Para podernos hacer una idea de la temática que estamos comentando es necesario echar un vistazo a la visión clásica que se tiene sobre este campo.

Típicamente se ha defendido que la mujer con esquizofrenia, al tener una entidad clínica cuyo nombre ya de por sí genera alarma entre la población general y en parte del sector sanitario, es susceptible a un mayor control durante el embarazo.

Esto se justifica en el hecho de que en diversos estudios se han comentado distintas características más frecuentes en la población con esquizofrenia como son un mayor consumo de sustancias tóxicas (principalmente tabaco y drogas que en muchas ocasiones precisan hospitalización y uso de antagonistas), un peor cuidado personal y una situación socio-económica desfavorable entre otras circunstancias que ya de por sí supondrían que es un individuo con un embarazo y parto de mayor riesgo^{(1),(3),(4),(7)}.

Sin embargo cabe recalcar que estas características – que además también se dan en la población general – ya son candidatas a los distintos cribados y controles que se realizan en la población general, por lo que de inicio no debería ser necesario ningún tipo de control adicional.

De igual forma, y como ya hemos comentado previamente, es errónea la asunción de que todos los trastornos psiquiátricos compartan el mismo grado de necesidad de realizar un control exhaustivo en lo que refiere a las complicaciones obstétricas y anomalías perinatales.

Un ejemplo de ello viene dado por el trastorno por consumo de alcohol, en el que el reiterado consumo de etanol por parte del individuo supone un mayor riesgo de complicaciones obstétricas y/o alteraciones perinatales entre las que figura el retraso mental como una de las más frecuentes^{(1),(14)}.

Para ilustrar lo que venimos comentando ponemos el ejemplo de un estudio de cohortes retrospectivo basado en una población de más de 500.000 partos en California en 1995 Kelly et al. (2002) en el que se valoraron los efectos perinatales cuando a la madre se le había realizado un diagnóstico psiquiátrico en base a los criterios del ICD-9-CM. El resultado fue que estas mujeres sufrieron un aumento de 1,5 a 3 veces la incidencia de bajo peso al nacer y parto pretérmino⁽¹⁾.

Pese a la veracidad del estudio de Kelly et al. este tipo de estudios no justifican que se dispense el mismo trato a toda la población con trastornos psiquiátricos y hacen necesario la valoración de cada uno de los trastornos psiquiátricos de forma que se pueda otorgar un manejo y cuidado del embarazo óptimo.

Otro aspecto de la visión clásica que se tiene en el embarazo de progenitores con esquizofrenia viene dado por el hecho de ciertas complicaciones del embarazo y del parto con hipoxia y/o mayor edad paterna se asocian a un riesgo más elevado de padecer esquizofrenia para el feto en desarrollo; además de otras situaciones adversas perinatales como el estrés, la infección, la malnutrición, la diabetes materna y otras afecciones médicas^{(1),(15)}.

Sin embargo, pese que a se haya relacionado este tipo de eventos adversos con el desarrollo posterior de la esquizofrenia, esto no supone en ningún momento que la relación contraria pueda establecerse, de forma que se hace necesario investigar si realmente existe un mayor número de complicaciones obstétricas y/o alteraciones perinatales en los embarazos de progenitores con esquizofrenia.

A todo lo anteriormente comentado hay que sumarle ciertas ideas que han surgido en base a la falta de literatura disponible y no en base a relaciones demostradas científicamente como es el caso de la utilización de los fármacos durante el embarazo.

Para poder hablar de la visión clásica que se tiene del tratamiento del individuo esquizofrénico cabe señalar que éste se basa en la toma de antipsicóticos atípicos como es el caso de la Risperidona y el Aripiprazol, los cuales dentro de los antipsicóticos atípicos son de los que menos efectos adversos tienen^{(7),(8)}.

Pese a ello, actualmente según la literatura existente sobre el uso de los medicamentos antipsicóticos durante el embarazo, todos los antipsicóticos comercializados están incluidos en la categoría C de la "Food and Drug Administration" (FDA) salvo la Clozapina y Piperazina que están en la categoría B, si bien sí que se considera que si está clínicamente justificado algunos de estos medicamentos podrían utilizarse durante el embarazo⁽¹²⁾.

La categoría C de la FDA se conforma por aquellos fármacos que por su acción farmacológica causan - o son sospechosos de causar - efectos dañinos en el feto o neonato sin producir malformaciones en el mismo⁽¹⁶⁾.

Otro efecto poco investigado en la actualidad es el papel del padre con esquizofrenia, ya que la visión clásica tiende a enfocarse en la mujer con esquizofrenia obviando al varón en este tipo de complicaciones obstétricas y/o anomalías perinatales.

Por tanto es necesario ampliar la información actual que existe sobre esta situación para poder dar información al individuo con esquizofrenia que acude a consulta preguntando por la posibilidad del embarazo, ya que la literatura actual es pobre y basada en estudios realizados generalmente con muestras pequeñas y limitaciones en su poder estadístico además de ciertas creencias generalizadas a toda la población psiquiátrica⁽¹¹⁾.

1.3.- DIABETES MELLITUS.

Respecto a la diabetes vamos a mencionar brevemente sus criterios diagnósticos. Actualmente basta que el paciente cumpla uno de los siguientes tres criterios para ser diagnosticado⁽¹⁷⁾:

- Glucemia plasmática realizada al azar (a cualquier hora del día) igual o superior a 200 mg/dL con síntomas de diabetes presentes (poliuria, polidipsia y pérdida de peso no explicada)⁽¹⁷⁾.
- Glucemia plasmática realizada en ayunas (mínimo de ocho horas desde la última comida) superior o igual a 126 mg/dL. Pese a esto si la hiperglucemia no es franca se recomienda repetir la prueba un día diferente⁽¹⁷⁾.
- Glucemia plasmática mayor o igual de 200 mg/dL medida dos horas después de la ingesta de un bolo de glucosa de 75 gramos (PSOG), si bien no se recomienda en la práctica clínica habitual⁽¹⁷⁾.

Es importante señalar que la hemoglobina glicosilada (A1c) no sirve para realizar el diagnóstico de la diabetes⁽¹⁷⁾.

Este apartado cobrará especial interés más adelante, cuando abordemos una segunda revisión bibliográfica realizada que pretendía estudiar la posible asociación entre progenitores con esquizofrenia e hijos con diabetes debido al interés suscitado por la asociación de diabetes con la esquizofrenia^{(18),(19),(20)}.

1.4.- SÍNTESIS DE LA INTRODUCCIÓN.

Por tanto, y con la intención de organizar las ideas hasta este punto, tenemos que hablar del embarazo de progenitores con esquizofrenia, los cuales hasta ahora han sido considerados individuos de especial interés respecto al embarazo de progenitores de la población general.

Este hecho viene dado por la asociación con un peor cuidado personal, un mayor consumo de tóxicos como son el tabaco y el alcohol y una situación social desfavorable.

Sin embargo no se ha demostrado que los controles y protocolos aplicados a la población general no tengan el mismo efecto en la población con esquizofrenia ni que los embarazos y partos por parte de los individuos con esquizofrenia tengan una mayor incidencia de complicaciones obstétricas y/o alteraciones perinatales que la población general, si bien son considerados por la visión clásica como embarazos de mayor riesgo.

Partiendo de esta idea nos tenemos que plantear si el embarazo de progenitores con esquizofrenia precisa realmente de algún tipo de medida adicional respecto a las ya realizadas en la población general y, dada que la literatura existente sobre este campo es limitada y escasa, la tarea a realizar consiste en investigar y sintetizar los distintos estudios existentes de forma que se pueda mejorar la literatura actual en aras a desarrollar el mejor manejo y cuidado posible.

2. OBJETIVO Y JUSTIFICACIÓN DE LA REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA.

2.1.- OBJETIVO DE LA REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA.

El objetivo de la revisión bibliográfica es doble. Por un lado tenemos la parte de las complicaciones obstétricas y las anomalías perinatales en los embarazos con progenitores con esquizofrenia, mientras que por otro lado nos plantearemos la asociación entre diabetes en un individuo y la condición de esquizofrenia de sus progenitores.

Empezando por la parte de las complicaciones obstétricas y/o anomalías perinatales el objetivo de la revisión sistemática consiste en:

- Investigar mediante la literatura existente si realmente existe algún tipo de justificación que indique la necesidad de aplicar una serie de controles y protocolos específicos en el embarazo de progenitores con esquizofrenia.
- Explorar si mediante las medidas actualmente realizadas sobre la población general ya se consigue normalizar el proceso del embarazo de progenitores con esquizofrenia de forma que estadísticamente no muestra diferencias en cuanto a la incidencia de complicaciones obstétricas y/o anomalías perinatales con respecto a la población general.

Este objetivo se basa en que pese a la cantidad de condiciones que reúnen los progenitores con esquizofrenia comentadas previamente (como el consumo de sustancias tóxicas, un peor cuidado personal, una situación socio-económica desfavorable...) estas ya son susceptibles a las medidas aplicadas a la población general, de forma que no suponen ningún aumento en las complicaciones obstétricas y/o anomalías perinatales en estos individuos^{(7),(3),(4)}.

En lo que respecta a la segunda revisión sistemática sobre la incidencia de diabetes mellitus en hijos de progenitores con esquizofrenia su objetivo consiste en:

- Investigar mediante la literatura existente si existe o no una asociación entre la incidencia de diabetes en un individuo y el hecho de que sus progenitores tengan esquizofrenia.
- Plantear la posibilidad de que si llega a encontrarse asociación esta es tributaria a servir de punto de partida en futuras investigaciones encaminadas a realizar medidas especiales en estos individuos.

Esta revisión parte de la premisa de que en diversos artículos se menciona la existencia de asociación entre esquizofrenia y diabetes, de forma que se pretende investigar si dicho aumento en la incidencia de diabetes mellitus también afecta a los hijos sanos^{(18),(19),(21),(22)}.

2.2.- JUSTIFICACIÓN DE LA REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA.

Existen varios puntos en los que tenemos que incidir a la hora de justificar la realización de las dos revisiones bibliográficas realizadas.

En primer lugar, y centrándonos en la revisión pertinente a las complicaciones obstétricas y anomalías perinatales en el embarazo de progenitores con esquizofrenia, tenemos que mencionar la tendencia creciente en las tasas de fertilidad entre las mujeres con esquizofrenia, ya que son varios los estudios que la comentan y explican gracias a los avances en el cuidado de los trastornos mentales, el fácil acceso a la sanidad por parte de las enfermedades mentales, el manejo agresivo frente a los primeros episodios psicóticos y la desinstitucionalización que favorece su entorno social^{(3),(4),(9),(13)}.

Para ilustrar esta tendencia creciente usamos como ejemplo un estudio realizado en la población de Ontario (Canadá), donde se observó un aumento en la tasa de fecundidad general (TFG; implica el número de nacimientos en un período entre el número de mujeres en edad fértil en ese mismo período) de forma que fue de 1,16 con un IC 95% 1,04-1,31) en los años 2007-2009 en comparación con la TFG de 1996-1998⁽⁹⁾.

Sintetizando lo que hemos ido diciendo previamente, la esquizofrenia es una enfermedad mental crónica de la que existe muy poca literatura documentada sobre sus efectos durante el embarazo y periparto, si bien existen algunos análisis como el de Kelly et al. (2002) donde se observa un aumento de las anomalías perinatales^{(1),(3)}. Esto, junto con el hecho de que otras enfermedades crónicas como las conectivopatías (lupus), trastornos endocrinos, hematológicos, hepáticos, renales y cardiovasculares tienen un importante efecto sobre las comorbilidades y anomalías ocurridas en los factores perinatales, hace pensar que una enfermedad crónica psiquiátrica también pueda tener dichos efectos⁽¹⁾.

De hecho, al recopilar estudios que observaban la mortalidad en el embarazo de los hijos cuando los progenitores presentaban esquizofrenia se consiguió ver una relación estadísticamente significativa entre progenitores con esquizofrenia y la mortalidad de sus hijos⁽²³⁾.

Todo lo comentado previamente justifica un mínimo de interés en el tema con el objetivo de buscar si existe esa asociación, de forma que se pueda hablar de las embarazadas con esquizofrenia como un grupo de riesgo durante esta etapa. De establecerse, esto permitiría realizar un abordaje distinto en la mujer esquizofrénica embarazada intentando prevenir dicha patología y en consecuencia los costes generados al tratarla. Además otra consideración a tener en cuenta en esta revisión es si en el supuesto de que en efecto existe un aumento de las complicaciones obstétricas y las anomalías perinatales cuando los progenitores presentan esquizofrenia esta asociación sea causada por la enfermedad *per se* o por comorbilidades de la esquizofrenia que afectan al entorno y los hábitos de vida, ya que suponen abordajes diferentes a la hora de incidir sobre el cuidado y manejo del embarazo.

En segundo lugar tenemos la relación entre progenitores con esquizofrenia e hijos con mayor riesgo de diabetes mellitus, hecho en el que existe una doble justificación:

- Por un lado permitiría un abordaje durante la vida del hijo de forma distinto, principalmente basándose en medidas higiénico-dietéticas si se asociara un aumento del riesgo y se pudiera considerar por tanto a dichos individuos de riesgo para el desarrollo de la diabetes mellitus realizando los controles pertinentes.
- Permitiría abrir un nuevo campo dirigido a estudiar posibles genes implicados que pudieran ser comunes, hecho que podría arrojar algo de luz sobre la etiopatogenia de la esquizofrenia, hecho desconocido hasta la actualidad.

Cabe destacar que a partir de este punto consideraremos de forma estricta ambos campos estudiados en la revisión bibliográfica como dos revisiones independientes, de forma que se abordarán en apartados claramente diferenciados desde este momento.

3. MATERIAL Y MÉTODOS.

En lo que respecta a este apartado, aquí se explicará el proceso que fue seguido para la obtención de los artículos que se usaron para realizar la revisión sistemática. Además de los artículos se han utilizado libros de texto para la realización de la introducción y poder partir de una base de conocimientos para la lectura de la revisión bibliográfica.

3.1.- DISEÑO.

Se ha realizado una revisión sistemática de documentos de sociedades científicas dedicadas a la investigación de los factores perinatales de hijos nacidos de progenitores con esquizofrenia. Para ello se han consultado revisiones sistemáticas y estudios científicos obtenidos de bases de datos del mundo sanitario, en especial de Pubmed.

3.2.- ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA.

Para la obtención de fuentes se han utilizado los criterios PRISMA (que se traduce como “directrices para la publicación de revisiones sistemáticas y metaanálisis de estudios que evalúan intervenciones sanitarias”) de forma que la realización por otro usuario de la misma búsqueda obtendrá los mismos resultados si se siguen los pasos comentados a lo largo de este apartado⁽²⁴⁾.

Los conceptos generales y los temas cubiertos por PRISMA son relevantes para cualquier revisión sistemática, no sólo aquellas cuyo objetivo es resumir los beneficios y perjuicios de una intervención de salud⁽²⁴⁾.

A diferencia de QUOROM, al que se le podría considerar como su predecesor, la declaración PRISMA viene acompañada de un extenso documento donde se detalla la explicación o justificación de cada uno de los 27 ítems propuestos (a diferencia de los 18 del QUOROM), así como el proceso de elaboración de estas directrices. Algunos de estos ítems se han incorporado de nuevo a la lista, mientras que otros resultan del desdoblamiento de ítems ya presentes en QUOROM. Además, algunos ítems están interrelacionados para mejorar la consistencia en el informe de la revisión sistemática por parte de los autores⁽²⁵⁾.

Estos criterios conforman una guía de publicación de la investigación diseñada para mejorar la integridad del informe de revisiones sistemáticas y metaanálisis prestando especial atención a la transparencia, calidad y la consistencia de la información metodológica y los resultados presentados. Se centran en ensayos aleatorizados, pero PRISMA también puede ser utilizada como base para la presentación de revisiones sistemáticas de otro tipo de investigaciones^{(24),(25),(26)}.

Pese a que actualmente la calidad de publicación de las revisiones sistemáticas sigue sin ser óptima, la difusión e implantación de la declaración PRISMA parece indicar mejoras en la calidad de la publicación de los métodos y resultados de las revisiones sistemáticas y los metaanálisis, por lo que se eligió para la realización de esta revisión bibliográfica^{(24),(26)}.

Los aspectos más novedosos de los criterios PRISMA con respecto a su antecesor QUOROM son el desarrollo del diagrama de flujo, de forma que este ahora es más detallado e informativo, y la adición de cuatro aspectos conceptuales añadidos a la lista de ítems y que son⁽²⁵⁾:

- El carácter iterativo del proceso de desarrollo de una revisión sistemática. Con el fin de minimizar el riesgo de sesgo en el proceso los juicios y decisiones no deben de estar influenciados por los resultados de los estudios incluidos en la revisión.
- Conducción y publicación de un estudio de investigación son dos conceptos distintos, si bien estrechamente entrelazados.
- Se debe realizar una evaluación del riesgo de sesgo al nivel de los estudios o de los resultados. Anteriormente en el QUOROM esto formaba parte de la “evaluación de la calidad”, si bien actualmente el término “calidad” debe evitarse en deferencia de riesgo de sesgo.
- Destacar la gran importancia de los sesgos relacionados con la publicación, ya que la falta de información de algunos estudios puede cuestionar la validez de la revisión.

Respecto al diagrama de flujo modificado en los criterios PRISMA, este ahora parte desde el inicio del proceso, es decir, parte de los registros o las citas identificados en las búsquedas realizadas en cada una de las diferentes bases de datos u otras fuentes utilizadas, para luego continuar con el número total de registros o citas únicas una vez eliminados los duplicados y termina con los estudios individuales incluidos en la síntesis cualitativa y cuantitativa de la revisión sistemática (Figura 2)^{(24),(25),(26)}.

Si el lector de esta revisión sistemática desea consultar información adicional referente a los criterios PRISMA, dispone de diversos artículos como el estudio de “Hutton B et al. La extensión de la declaración PRISMA para revisiones sistemáticas que incorporan metaanálisis en red: PRISMA-NMA. Med Clin (Barc). 2016.” donde viene toda la información al respecto⁽²⁶⁾.

En las sucesivas páginas de los métodos y materiales, dada la realización de dos revisiones sistemáticas distintas con búsquedas específicas estas van a ser desglosadas y separadas por apartados.

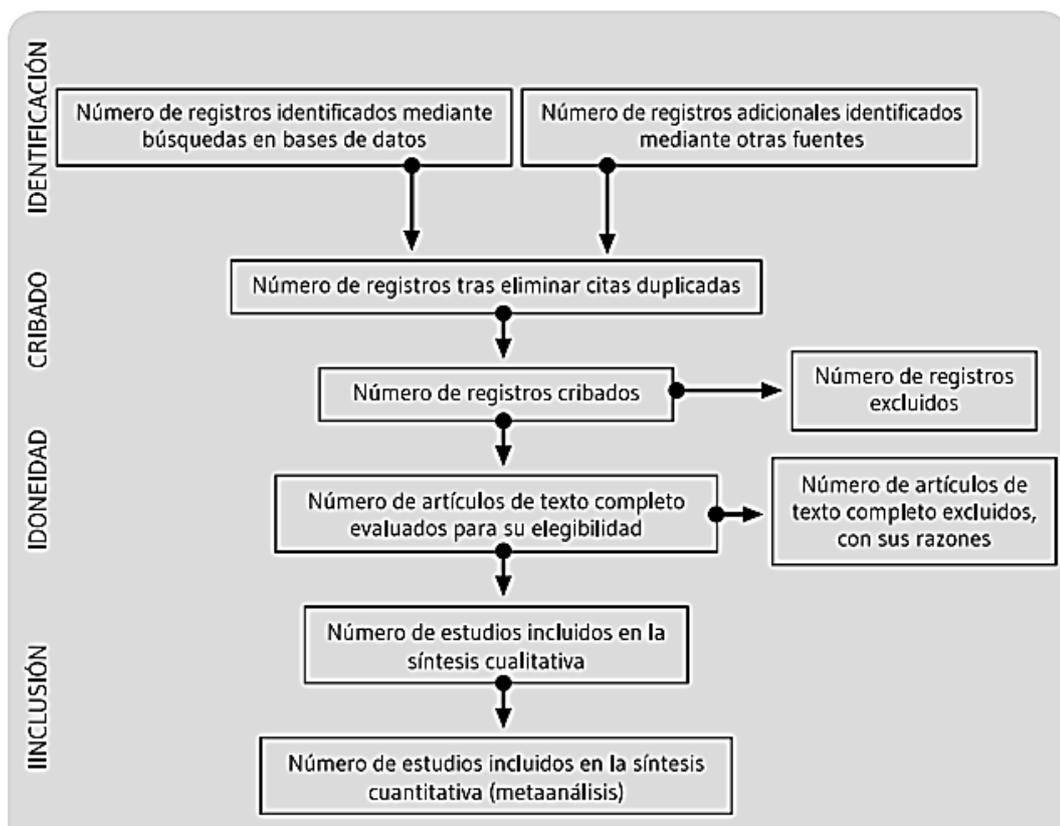


Figura 2. Flujo de información a través de las diferentes fases de una revisión sistemática⁽²⁴⁾.

3.3.1.- BÚSQUEDA DE ESTUDIOS SOBRE LA INCIDENCIA DE COMPLICACIONES OBSTÉTRICAS Y/O ANOMALÍAS PERINATALES EN PROGENITORES CON ESQUIZOFRENIA.

Inicialmente se realizaron varias búsquedas con el objetivo de reunir tantos artículos a priori sobre el tema como fuese posible. Para ello primero se procedió a la elección de las palabras clave que se usarían para realizar dicha búsqueda en base a la relevancia que tienen al respecto. Las palabras clave que se eligieron fueron: “schizophrenia”, “psychosis”, “mental illness”, “schizophrenic mother”, “obstetric complications”, “preclampsia”, “pregnancy risk”, “pregnancy outcomes”, “perinatal diseases”, “perinatal outcomes” y “neonatal outcomes”.

Mediante la combinación de dichas palabras clave se obtuvo un total de 1129 artículos. Posteriormente a ello se procedió a la lectura del título y/o abstract de cada uno de ellos con la finalidad de comprobar que abarcaban el tema de interés de la revisión bibliográfica. Se eliminaron un total de 867 artículos, la mayoría de ellos porque el tema que abordaban consistía en establecer una relación entre las complicaciones obstétricas y anomalías perinatales en un individuo y el desarrollo de la enfermedad esquizofrénica años después en el mismo individuo, tema que se aleja completamente de nuestro objetivo.

A partir de este momento se seleccionaron los 298 artículos restantes y se procedió a leer su bibliografía buscando más artículos que pudieran relacionarse con nuestra revisión de forma que aquellos de interés se seleccionaron y se adjuntaron a los 298 artículos de los que ya disponíamos. El número de estos artículos seleccionados fue de un total de 23 artículos.

Por tanto lo que obtuvimos mediante la búsqueda fue un total de 321 artículos que hablaban sobre las complicaciones obstétricas y/o anomalías perinatales en progenitores con esquizofrenia.

Para detallar esta búsqueda se procede a mostrar cómo se asociaron las palabras clave y los resultados que sus combinaciones produjeron:

- 445 artículos de la búsqueda de “schizophrenia AND obstetric complications”.
- 202 artículos de la búsqueda “psychosis AND obstetric complications” de los cuales muchos eran comunes a los del primer apartado quedándonos únicamente con 65 artículos nuevos.
- 207 artículos de la búsqueda “schizophrenia AND perinatal diseases NOT obstetric complications”.
- 50 artículos de la búsqueda “schizophrenia AND perinatal outcomes”.
- 218 artículos de la búsqueda “schizophrenia AND pregnancy risk AND pregnancy outcomes”.
- 94 artículos de la búsqueda “schizophrenia AND neonatal outcomes”.
- 34 artículos de la búsqueda “schizophrenia AND preclampsia”.
- Otros términos que se utilizaron también para afinar la búsqueda de artículos fueron “mental illness” y “schizophrenic mother”. De esta búsqueda se obtuvieron 16 artículos adicionales.

Cabe destacar que los puntos recién comentados atañen a la búsqueda inicial, tras la que se realizó el filtrado en base al título y/o abstract.

3.3.2.- CRITERIOS DE INCLUSIÓN Y DE EXCLUSIÓN DE LOS ESTUDIOS SOBRE LA INCIDENCIA DE COMPLICACIONES OBSTÉTRICAS Y/O ANOMALÍAS PERINATALES EN PROGENITORES CON ESQUIZOFRENIA.

De los 321 artículos obtenidos y consultados se procedió a un cribado basado en una serie de criterios de inclusión y de exclusión de forma que del total de artículos seleccionados pudiéramos destacar aquellos que por sus propias características o por cómo se habían realizado pudieran sernos de máxima rentabilidad.

Los criterios de inclusión utilizados fueron:

- Que fuese un artículo accesible, es decir que pudiera accederse a dicho artículo usando las credenciales disponibles (Universidad de Cantabria).
- Que el objetivo del trabajo fuera semejante al de la revisión sistemática.
- Que la información aportada fuese relevante (tanto en el supuesto de encontrar como en el de no encontrar ningún tipo de asociación) para la revisión sistemática.
- Que aportara datos específicos con cifras y tablas realizadas correctamente.

Por otro lado los criterios de exclusión utilizados fueron:

- Que abordaran el tema de la patología psiquiátrica, sin tener en cuenta otro tipo de enfermedades/alteraciones.
- Que los datos medidos no siguieran un criterio lógico.
- Que no especificaran la afectación en cuanto a la esquizofrenia sino que hablaran únicamente sobre trastornos de índole mental sin realizar un desglose por grupos.

3.3.3.- EXTRACCIÓN DE LOS DATOS DE LOS ESTUDIOS SOBRE LA INCIDENCIA DE COMPLICACIONES OBSTÉTRICAS Y/O ANOMALÍAS PERINATALES EN PROGENITORES CON ESQUIZOFRENIA.

Con los 321 artículos obtenidos mediante la búsqueda se realizaron los criterios de inclusión y exclusión expuestos en el apartado anterior y se procedió a la lectura del total de artículos seleccionados.

De esta forma, del total de 321 artículos seleccionados se desestimaron un total de 278 artículos por no cumplir criterios de inclusión y por cumplir los de exclusión.

Posteriormente a este primer cribado se realizó una segunda filtración en base a la idoneidad de los artículos que disponíamos, por lo cual se procedió a una nueva lectura con los 43 artículos seleccionados. En este momento se excluyeron un total de 29 artículos en base a su abordaje poco óptimo, de forma que aunque trataban nuestro tema de interés lo hacían de una forma pobre o con un enfoque distinto.

En este momento disponemos de un total de 14 artículos que hacían referencia a la incidencia de complicaciones obstétricas y anomalías perinatales cuando alguno o ambos progenitores padecen esquizofrenia.

3.3.4.- ANÁLISIS DE LOS DATOS DE LOS ESTUDIOS SOBRE LA INCIDENCIA DE COMPLICACIONES OBSTÉTRICAS Y/O ANOMALÍAS PERINATALES EN PROGENITORES CON ESQUIZOFRENIA.

Con los 14 artículos elegidos de forma definitiva para la realización de la revisión sistemática se procedió a su organización en base a su utilidad. De esta forma se agruparon en dos grupos:

- Trabajos que aportan información cuantitativa en cuanto a las complicaciones obstétricas, la patología perinatal y los “outcomes” del neonato, en varios de ellos sintetizada en tablas. En total suponían 6 artículos.
- Trabajos que aportan información cualitativa que se comentaron en la introducción y/o discusión de esta revisión sistemática. Eran un total de 8 artículos.

Para poder establecer esta distinción hay que explicar qué se consideró como cuantitativo y qué como cualitativo.

Aquellos artículos que hablaban de las complicaciones obstétricas y anomalías perinatales en progenitores con esquizofrenia haciendo incidencia en que se producía una mayor cantidad de ellas, con argumentaciones de las posibles causas y que aportaban información para justificar esta revisión bibliográfica y otra información útil para la introducción de la misma como los hábitos tóxicos y otros factores del entorno fueron considerados artículos que aportaban información cualitativa.

Los demás artículos que se hablaban sobre las complicaciones obstétricas y anomalías perinatales de forma específica, aportando datos concretos y organizados en tablas para después poder realizar su síntesis fueron considerados artículos que aportaban información cuantitativa.

En la página siguiente se adjunta un diagrama de flujo que expresa el proceso completo de selección de artículos que tratan sobre la asociación de complicaciones obstétricas y anomalías perinatales y la condición de esquizofrenia de los progenitores de forma que sirva para ilustrar lo que se ha ido comentando (Figura 3).

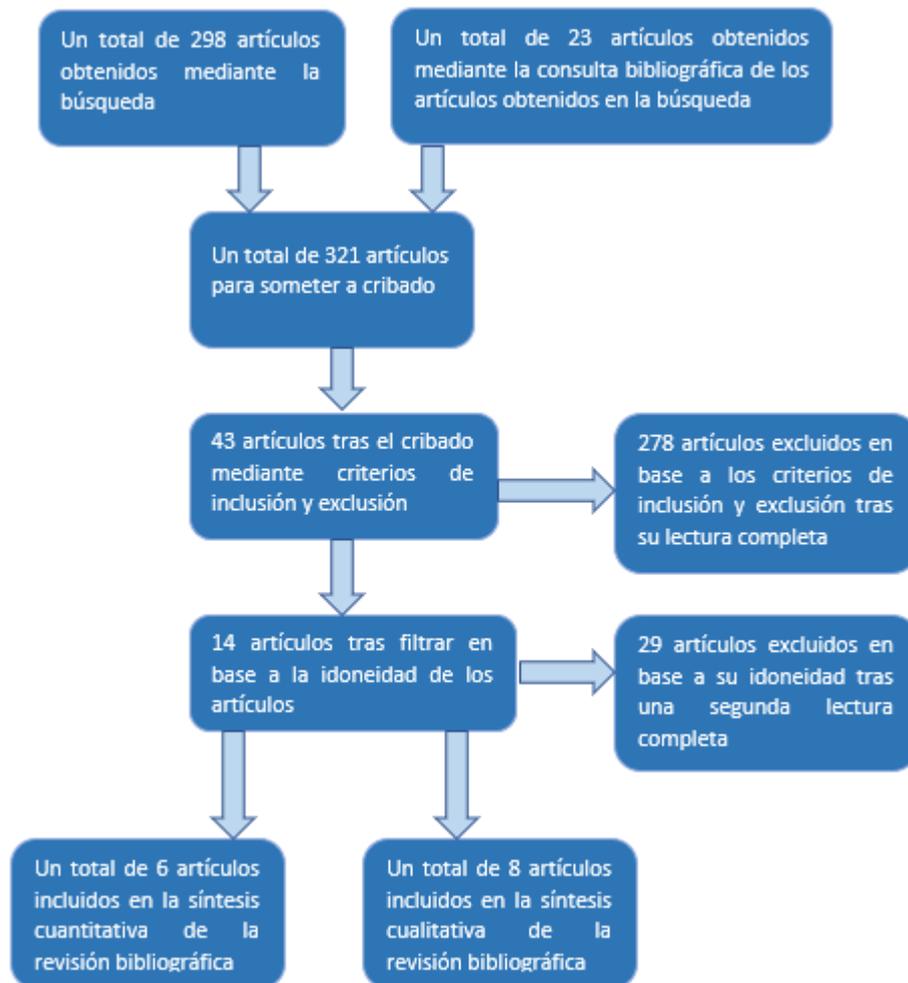


Figura 3. Diagrama de flujo construido en base a la selección de artículos sobre la incidencia de complicaciones obstétricas y anomalías perinatales en progenitores con esquizofrenia.

3.4.1.- BÚSQUEDA DE ESTUDIOS SOBRE LA ASOCIACIÓN DE DIABETES Y SER FAMILIAR DE UN INDIVIDUO CON ESQUIZOFRENIA.

Al igual que hicimos con los artículos de complicaciones obstétricas y anomalías perinatales con progenitores con esquizofrenia buscamos distintas palabras clave que fuesen relevantes como fueron “schizophrenia”, “diabetes mellitus” y “glucose abnormalities” siempre introduciendo en otro campo “pregnancy” o “neonatal outcomes”.

Sin embargo, cuando se procedió a la lectura de títulos y/o abstracts con la finalidad de comprobar que abordaran el tema de interés de la revisión bibliográfica quedó patente el hecho de que era un tema con prácticamente literatura nula. No obstante, y partiendo de este punto sí que se encontraron algunos artículos que, si bien se alejaban del objetivo de la revisión, comentaban la relación entre diabetes y/o anormalidades de la glucosa en familiares de primer grado de individuos con esquizofrenia.

Finalmente se decidió optar por dicho campo partiendo de que en base a los resultados y a los propios estudios quizás podría hacerse algún tipo de extrapolación con respecto a los hijos por ser también familiares de primer grado de los individuos con esquizofrenia.

Partiendo de este hecho se procedió a cambiar las palabras clave de forma que las que se utilizaron fueron: “schizophrenia”, “siblings”, “familiar”, “parents”, “diabetes mellitus” y “glucose abnormalities”.

Mediante la combinación de dichas palabras se obtuvieron un total de 49 artículos mediante las siguientes búsquedas:

- Utilizando las palabras “schizophrenia AND diabetes mellitus AND mother” se encontraron 31 artículos.
- Utilizando las palabras “schizophrenia AND diabetes mellitus AND siblings” se encontraron 9 artículos.
- Utilizando las palabras “schizophrenia AND diabetes mellitus AND father” otros 6 artículos (quitando los que se repetían).
- Utilizando las palabras “schizophrenia AND diabetes mellitus AND familiar” se encontraron 3 artículos.
- Al revisar sus bibliografías no se encontraron artículos de interés que no estuvieran ya seleccionados.

3.4.2.- CRITERIOS DE INCLUSIÓN Y DE EXCLUSIÓN DE LOS ESTUDIOS SOBRE LA ASOCIACIÓN DE DIABETES Y SER FAMILIAR DE UN INDIVIDUO CON ESQUIZOFRENIA.

Los criterios utilizados fueron muy similares a los usados en la anterior revisión sistemática pero aplicados a este campo.

De esta forma los criterios de inclusión utilizados fueron:

- Que fuese un artículo accesible, es decir que pudiera accederse a dicho artículo usando las credenciales disponibles (Universidad de Cantabria).
- Que el objetivo del trabajo fuera semejante al de la revisión sistemática.
- Que la información aportada fuese relevante (tanto en el supuesto de encontrar como en el de no encontrar ningún tipo de asociación) para la revisión sistemática.
- Que aportara datos específicos con cifras y tablas realizadas correctamente.

Y los criterios de exclusión utilizados fueron:

- Que los datos medidos no siguieran un criterio lógico.
- Que no hablaran específicamente sobre algún tipo de alteración de la glucosa sino de otras patologías.
- Que trataran con pacientes con otro tipo de enfermedades cardiovasculares ya diagnosticadas.

3.4.3.- EXTRACCIÓN DE DATOS DE LOS ESTUDIOS SOBRE LA ASOCIACIÓN DE DIABETES Y SER FAMILIAR DE UN INDIVIDUO CON ESQUIZOFRENIA.

Tras aplicar los criterios de inclusión y exclusión fueron apartados un total de 42 artículos, de forma que nos quedamos con 11 artículos seleccionados.

Con estos 11 artículos se procedió a realizar una segunda lectura para observar su idoneidad de forma que se seleccionaron 9 de ellos que hacían referencia a la incidencia de diabetes mellitus u otras anomalías de la glucosa en familiares de primer grado de individuos con esquizofrenia.

3.4.4.- ANÁLISIS DE LOS DATOS DE LOS ESTUDIOS SOBRE LA ASOCIACIÓN DE DIABETES Y SER FAMILIAR DE UN INDIVIDUO CON ESQUIZOFRENIA.

De estos artículos, 9 de ellos fueron agrupados en estudios que aportaban información cuantitativa mientras que 4 de ellos aportaban información cualitativa. El criterio de distinción de ambos grupos es el mismo que el que se utilizó en la revisión sistemática anteriormente explicado.

A continuación se adjunta un diagrama de flujo que ilustra el proceso que hemos venido siguiendo (Figura 4):

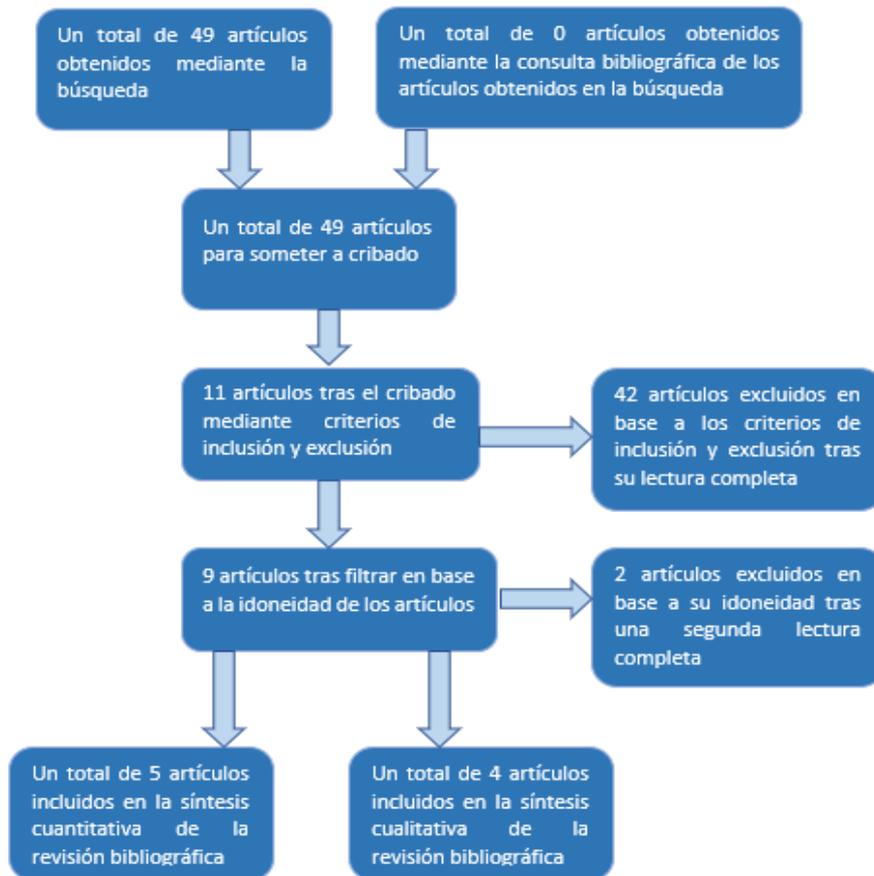


Figura 4. Diagrama de flujo que sintetiza el proceso comentado respecto a los métodos seguidos en la selección de artículos que buscan asociación entre la condición de esquizofrenia de un individuo y la incidencia de diabetes mellitus u otras alteraciones de la glucosa en sus familiares de primer grado.

4. RESULTADOS.

4.1.1.- CARACTERÍSTICAS Y RESULTADOS INDIVIDUALES DE LOS ESTUDIOS SOBRE LA INCIDENCIA DE COMPLICACIONES OBSTÉTRICAS Y/O ALTERACIONES PERINATALES EN PROGENITORES CON ESQUIZOFRENIA.

Estudio 1 (Alber Loh Chung Ping et al.): Do children of parents with mental illness have lower survival rate? A population base study⁽²³⁾.

Para este estudio se usaron un total de 607423 nacimientos, de los cuales 516 eran de padres varones con esquizofrenia, 526 de madres con esquizofrenia, 605107 de progenitores sanos y el resto de progenitores con otros trastornos psiquiátricos. La duración del seguimiento que se realizó en los hijos fue durante sus tres primeros años de vida, tomándose para el estudio a todos los nacidos en Taiwán entre 1999 y 2001.

El objetivo del estudio consistía en valorar si existía mayor riesgo de mortalidad entre los nacidos de progenitores con enfermedad mental. No se realizó ningún tipo de intervención añadida puesto que los datos se extrajeron con las bases de datos de los certificados de nacimiento, mortalidad y con información de la “National Heart Insurance Research Database” (NHIRD). Esto fue gracias al hecho de que en Taiwán es obligatorio el registro de todo nacimiento, muertes, matrimonios, divorcios y migración por lo que sus estadísticas son completas y exhaustivas.

En el estudio se observó una asociación entre el bajo peso al nacer y los embarazos pretérminos y la esquizofrenia materna, por lo que se controlaron dichas variables en los resultados ajustados. Los resultados crudos mostraron un aumento en la mortalidad de hijos de padres varones con esquizofrenia (2,69 con IC 95% 1,28-5,64 y $p<0,01$) y de hijos de madres con esquizofrenia (2,47 con IC 95% 1,18-5,19 y $p<0,05$). Tras ajustar las dos variables comentadas anteriormente los resultados de hijos de madres con esquizofrenia se volvieron no significativos y los de los hijos de padres varones con esquizofrenia pasaron a una Odds Ratio de 2,45 con IC95% 1,17-5,51 con $p<0,5$).

Por lo tanto podemos concluir que los resultados del estudio muestran una diferencia estadísticamente significativa en la mortalidad de los nacidos cuyos padres varones sufren esquizofrenia con respecto a los nacidos de progenitores sanos.

Estudio 2 (Rock Daniel et al.): Obstetric and neonatal outcomes of pregnant women with severe mental illness at a specialist antenatal clinic⁽⁵⁾.

Para este estudio se usaron un total de 138 nacimientos de progenitores con enfermedad psiquiátrica en base a la "Childbirth and Mental Illness Antenatal Clinic" (clínica CAMI del King Edward Memorial Hospital) de los cuales 44 eran de progenitores con esquizofrenia y se compararon con una cohorte Australiana de 30234 nacimientos. El estudio se realizó con los embarazos entre diciembre de 2007 y abril de 2011, observando de forma trasversal las incidencias ocurridas en el periparto. Todo esto se realizó de forma retrospectiva mediante los archivos recogidos en su momento.

El objetivo del estudio era constatar si existía un mayor número de complicaciones obstétricas cuando los progenitores padecían enfermedades mentales (en concreto diabetes gestacional, preeclampsia, Apgar disminuido, bajo peso al nacer, partos pretérminos, parto peligroso, partos por cesárea y hemorragia previa al nacimiento).

Los resultados mostraron que al comparar nuestra cohorte de hijos de pacientes con enfermedades psiquiátricas con la población general de la base de datos australiana, había mayor incidencia de complicaciones obstétricas como diabetes gestacional (15,2% vs 4,4%; $p < 0,0001$), pre-eclampsia (8,7% vs 2,7%; $p < 0,0001$), parto peligroso (6,5% vs 2,5%; $p < 0,006$) y menores puntuaciones en el test de Apgar realizado a los neonatos (Apgar mayor o igual a 8 tras un minuto en el 67% de hijos de pacientes con esquizofrenia vs 85%; $p < 0,0001$ y un Apgar mayor o igual a 8 tras cinco minutos en el 91% vs 98%; $p < 0,0001$).

Esto indica cierta asociación entre madres con esquizofrenia y embarazos con diabetes gestacional, pre-eclampsia/eclampsia, partos peligrosos y Apgar disminuidos.

Estudio 3 (Ray JG et al.): Maternal and newborn outcomes among women with schizophrenia: a retrospective population-based cohort study⁽³⁾.

Para este estudio se utilizaron 1391 nacimientos de madres con esquizofrenia y se compararon a 432358 nacidos de madres sin ningún tipo de patología psiquiátrica. Todos los casos fueron recogidos en Ontario (Canadá) entre el año 2002 y 2011 de madres con edades comprendidas entre 15 y 49 años. Los datos obtenidos para el estudio fueron aquellos que se recogieron durante el embarazo y la hospitalización (incluyendo el parto) hasta las 20 semanas posteriores al nacimiento.

El objetivo del estudio consistía en comparar los resultados de distintas variables medidas tanto en las madres como en los hijos de embarazos con esquizofrenia y embarazos con progenitores sin enfermedad mental asociada.

Los resultados muestran un aumento en la Odds Ratio de distintas variables tras ajustarlas en base a la edad materna, el número de partos, diabetes previa al embarazo, hipertensión previa al embarazo y enfermedad tromboembólica previa al embarazo.

Dichas variables fueron la pre-eclampsia/eclampsia (1,84 con un IC95% 1,28-2,66), la enfermedad tromboembólica (1,72 con un IC95% 1,04-2,85), embarazos pretérmino (1,75 con un IC95% 1,46-2,08), bajo peso al nacer (1,49 con un IC95% 1,19-1,86) y gran peso al nacer (1,53 con un IC95% 1,17-1,99). Además la tasa de muerte materna en el primer año tras el parto, aunque baja, se vio aumentada en las madres con esquizofrenia (5,64 con un IC95% 1,39-23). El número de muertes de los hijos en el primer año de vida no demostró diferencias significativas respecto al grupo control.

Por tanto los resultados de este estudio señalan una diferencia significativa estadísticamente hablando en el número de casos con preclampsia/eclampsia, embarazos pretérmino, pesos extremos al nacer, muerte materna y enfermedad tromboembólica.

Estudio 4 (Kikkawa Fumitaka et al.): Maternal mental disorders and pregnancy outcomes: A clinical study in a Japanese population⁽¹⁰⁾.

En este estudio se compararon 51 embarazos con madres con enfermedad mental (de las cuales 15 eran mujeres con esquizofrenia) con 278 embarazos como grupo control. Los embarazos se registraron en una cohorte en el Hospital Universitario de Nagoya entre el año 2005 y 2009. El estudio siguió a las mujeres durante su embarazo y los seis meses posteriores al mismo.

El objetivo del estudio consiste en comparar variables obstétricas y neonatales entre madres con distintas patologías mentales y entre un grupo control.

Los resultados mostraron que entre el grupo de patología psiquiátrica y el control existían diferencias estadísticamente significativas, si bien no parecen de gran importancia de cara a la práctica clínica como menor edad gestacional (39,3 +/- 0,2 en madres con enfermedad mental vs 39,08 +/- 0,1; p=0,003) y menor peso al nacer (2993 +/- 56,7 gramos vs 3152,4 +/- 23,6; p=0,01).

Sin embargo, al realizar un desglose por enfermedades psiquiátricas el grupo de las madres con esquizofrenia deja de mostrar diferencias significativas con respecto al grupo control.

Por tanto este estudio no encontró diferencias significativas entre el grupo de madres con esquizofrenia y el control, lo cual no significa que no existan, sino que no se han observado en nuestro estudio. Sí que se encontraron diferencias significativas en progenitores con otras patologías psiquiátricas, como en el caso del trastorno bipolar, pero ello no entra dentro del objetivo de esta revisión sistemática.

Estudio 5 (Takemura Masahiko et al.): A comparison of maternal and neonatal outcomes of pregnancy with mental disorders: results of an analysis using propensity score-based weighting⁽⁴⁾.

Para este estudio se incluyeron a un total de 1166 mujeres, de las cuales 152 sufrían enfermedad mental y de ellas 24 eran mujeres con esquizofrenia. Los casos fueron obtenidos de una cohorte que recogía a pacientes del Osaka General Medical Center entre enero del año 2009 y diciembre de 2011. El seguimiento se hizo a las madres desde su primera visita durante la gestación hasta el primer trimestre post-parto.

El objetivo del trabajo consiste en comparar los datos recogidos de distintas variables tanto en el embarazo como en los neonatos y compararlos en base a si la madre sufre una enfermedad mental o no, para luego incidir sobre ellas de forma más específica.

Los resultados muestran un aumento en mujeres con trastorno mental en la necesidad de inducción al parto (45,4% vs 24,8%; $p < 0,001$), y un aumento en la Odds Ratio (del embarazo pretérmino anterior a la semana 34 (4,79 con un IC95% 1,49-15,4; $p = 0,009$), embarazo pretérmino anterior a la semana 37 (2,46 con un IC95% 1,62-3,69; $p < 0,001$) y bajo peso al nacer (1,83 con un IC95% 1,32-2,55; $p < 0,001$).

Estos resultados fueron obtenidos tras realizar un ajuste de los datos brutos en base a la edad materna, estado marital, partos anteriores, exposición al tabaco, situación económica desfavorable e inadecuado control perinatal e hipertensión gestacional.

Este estudio apoya una asociación entre los embarazos pretérmino, bajo peso al nacer y necesidad de inducción al parto con la presencia de trastorno mental en la madre.

Sin embargo, cuando se seleccionaron a las mujeres embarazadas con esquizofrenia y se estudiaron más a fondo, se observó que no se encontraba ningún aumento respecto al grupo control de diabetes gestacional (0% vs 3,5%; $p > 0,05$), parto pretérmino (8,3% vs 6%; $p > 0,05$) ni bajo peso al nacer (4,2% vs 11,1%; $p > 0,05$).

Por tanto la conclusión de este estudio no relaciona ningún tipo de complicaciones obstétricas y/o alteraciones perinatales con el hecho de que los progenitores tengan esquizofrenia.

Estudio 6 (Yellachich Li-Anne et al.): Pregnancy, Delivery, and Neonatal Complications in a Population Cohort of Women With Schizophrenia and Major Affective Disorders⁽⁶⁾.

Para este estudio se utilizaron un total de 3174 nacimientos de progenitores con esquizofrenia y otras enfermedades afectivas ocurridos entre 1980 y 1992 y se comparó con 3129 nacimientos de progenitores sanos ocurridos en la misma época. El estudio se realizó en Australia Occidental y el número de nacimientos de progenitores con esquizofrenia fue de 618.

El estudio contempló a los nacidos desde el embarazo hasta que finalizó el período infantil hasta que llegaron a la adolescencia (doce años).

El objetivo del estudio consistía en observar la incidencia de complicaciones del embarazo, el parto y el período neonatal de ambos grupos separando los casos en progenitores con esquizofrenia, trastorno bipolar o depresión mayor.

Los resultados mostraron un aumento de complicaciones del grupo de mujeres con esquizofrenia con respecto al grupo control durante el embarazo y la época neonatal (Odds Ratio de 1,44 con IC95% 1,18-1,76 y Odds Ratio de 1,27 con IC95% 1,04-1,54 respectivamente). Dichas complicaciones se midieron usando con una puntuación mayor o igual a cuatro en la escala de severidad de McNeil-Sjöström. Al estudiar de forma más específica dichas complicaciones y ajustar los datos en base a la edad materna, el estado de casada/soltera, si es de origen aborigen, el sexo y la paridad se observó un aumento en los casos de interrupción de la placenta (Odds Ratio de 3,17 con IC95% 1,55-6,49), un aumento en la necesidad de administrar antagonistas narcóticos (Odds Ratio de 1,76 con IC95% 1,13-2,74) y un aumento en la cantidad de hemorragias previas al parto (Odds Ratio de 1,65 con IC95% 1,02-2,69).

En los datos brutos también se observó un aumento de bajo peso al nacer (por debajo del percentil 10) que, sin embargo resultó estadísticamente no significativo tras ajustar los resultados (Odds Ratio de 1,41 con IC95% 1,0-1,9). Al estudiar la mortalidad no se observaron diferencias significativas, pero sí un aumento de anomalías cardíacas congénitas (Odds Ratio de 2,55 con IC95% 1,19-5,46).

Resumiendo todos estos datos observamos una diferencia estadísticamente significativa entre progenitores con esquizofrenia y la presencia de interrupción de placenta, necesidad de antagonistas de narcóticos, hemorragias anteparto y anomalías cardíacas congénitas.

4.1.2.- RIESGOS DE SESGOS DE LOS ESTUDIOS SOBRE LA INCIDENCIA DE COMPLICACIONES OBSTÉTRICAS Y/O ALTERACIONES PERINATALES EN PROGENITORES CON ESQUIZOFRENIA.

A la hora de fijarnos en los distintos sesgos que se pueden haber cometido en los distintos estudios de forma individual tenemos que describir unos cuantos como son los siguientes⁽²⁷⁾:

Sesgo de inclusión de pacientes.

Este sesgo se produce en la mayoría de los estudios, ya que se recogen datos de pacientes hospitalizados^{(3),(4),(5),(6),(10)}. Dado que los progenitores con esquizofrenia tienden a acudir menos a los controles del embarazo, hecho que puede estar en relación con las distintas patologías que se desarrollan, estamos seleccionando a una población de padres y madres con esquizofrenia más responsables de su propia enfermedad⁽²⁸⁾.

Sesgo de confusión.

Tal y como se ha ido mencionando previamente existe una serie de factores de confusión que fundamentalmente son aquellos hábitos de vida con mayor frecuencia en la población esquizofrénica y que se asocian a patología obstétrica. Entre algunos de estos factores los más destacados dada su alta incidencia vendrían a ser el propio cuidado de la embarazada (el cual suele medirse de forma objetiva mediante en qué semana de la gestación se realiza la primera visita al médico), la pobreza, la falta de apoyo social (principalmente el brindado por la pareja), el mal control durante el embarazo, la exposición al tabaco y el consumo de drogas^{(4),(10),(27)}.

Hablando de ellos de forma individual, cabe destacar que estos factores de confusión en algunos de los estudios fueron comentados y controlados.

De esta forma nos encontramos que el inadecuado cuidado de la embarazada (tomando como inadecuado a aquellas mujeres que acudieron por primera vez al médico en el segundo trimestre) es comentado en los estudios de Rock Daniel et al. y Ray JG et al., mientras que es analizado en el estudio de Takemura Masahiko et al. (donde se observa en un 20,8% de los casos de mujeres embarazadas con esquizofrenia vs 4% de los controles; $p < 0,001$)^{(3),(4),(5)}.

En varios estudios también se habla de la mayor incidencia en cuanto al consumo de tabaco durante el embarazo sin especificar cifras^{(3),(5),(6)}. En el estudio de Takemura Masahiko et al. sí que se recogió información al respecto documentando que el 33,3% de los casos continuaron fumando en el embarazo vs 11,9% de los controles; $p < 0,001$ ⁽⁴⁾.

Finalmente, a la hora de hablar de la pareja, varios estudios comentan la falta de la misma o su situación laboral (en concreto el paro)^{(3),(4),(6)}.

Se ha visto en el estudio de Takemura Masahiko et al. que la cantidad de mujeres con esquizofrenia no casadas era del 41,7% en los casos y del 7,7% en los controles ($p < 0,001$) mientras que en el estudio de Yellachich Li-Anne et al. se observa una Odds Ratio de 4,33 con un IC 95% 3,39-5,54. En este mismo estudio la Odds Ratio de parejas en paro era de 6,04 con un IC al 95% de 2,16-16,86)^{(4),(6)}.

A la hora de abordarlos colectivamente una de las limitaciones de los distintos estudios es la no separación de los pacientes en base a estas características, y dada su alta asociación con complicaciones obstétricas esto supone un aumento de la confusión^{(3),(4),(5),(6),(10)}.

Además de los sesgos individuales de cada estudio existen algunos que surgen al juntar distintos estudios para realizar una revisión bibliográfica, ya que nos encontramos con la dificultad de que no todos los estudios han sido realizados con la misma calidad y, muchas veces, tampoco usando los mismos parámetros. A esto hay que añadir que hay que tener en cuenta que estamos tratando un tema con muy poca literatura, con lo que la síntesis de los distintos estudios cobra aún más importancia. Los distintos sesgos que se han podido cometer al sintetizar estos estudios son⁽²⁷⁾:

Sesgo de publicación.

Afecta a la revisión bibliográfica en sí ya que aquellos estudios que no hayan encontrado asociación entre la cantidad de complicaciones obstétricas y progenitores enfermos de esquizofrenia tienen altas probabilidades de no haber sido publicados en revistas⁽²⁷⁾.

Sesgo del seguimiento incompleto o sesgo de pérdidas.

El estudio más afectado por este sesgo sería el de Rock Daniel et al. ya que toma los datos de forma transversal en vez de realizar un seguimiento. Además los estudios tienen duraciones distintas (algunos estudian hasta el momento del parto como es el caso del estudio de Ray JG et al. mientras que otros siguen a los nacidos durante meses o años)^{(3),(4),(5),(6),(27)}.

Sesgo de información no diferenciales.

Sólo algunas de las variables de interés se han medido de forma estándar entre los distintos estudios, además de que el tratamiento y los criterios de las variables se han podido ver afectados a lo largo del tiempo (algunos estudios pese a ser actuales han usado cohortes registradas hace muchos años como en el estudio de Yellachich Li-Anne et al.)⁽⁶⁾.

Algunos estudios por ejemplo dividían el embarazo pretérmino en dos categorías (antes de la semana 34 y antes de la semana 37) mientras que otros lo hacían considerando únicamente los previos a la semana 37 y en uno de ellos se midió el dato absoluto (que aunque marcaba una diferencia significativa respecto a los controles la cifra resultaba clínicamente no relevante por dejar la cifra por encima de la semana 37)^{(3),(4),(5),(6)}.

4.1.3.- EXPLORACIÓN DE LA INCONSISTENCIA DE LOS ESTUDIOS SOBRE LA INCIDENCIA DE COMPLICACIONES OBSTÉTRICAS Y/O ALTERACIONES PERINATALES EN PROGENITORES CON ESQUIZOFRENIA.

Al comprobar la consistencia de los distintos estudios tenemos que informarnos sobre las distintas variables en base a las cuales se realizó el ajuste del modelo. Las variables que se fueron tomando son:

En el estudio de Alber Loh Chung Ping et al. se ajustó la mortalidad en base a la edad materna (menores de 24, entre 24-35 y mayores de 35), edad paterna (de la misma forma), gestación múltiple (1,2 o a partir de 3), paridad (primíparas y multíparas), estado marital, sexo del nacido, edad gestacional (más o menos de 37 semanas) y peso al nacimiento (menos o más de 2500 gramos)⁽²³⁾.

Los estudios de Rock Daniel et al., Ray JG et al. y Kikkawa Fumitaka et al. se ajustaron en base a la edad materna, paridad y sexo del bebé. En el estudio de Ray JG et al. además se ajustó también mediante la presencia de diabetes, hipertensión u otra enfermedad tromboembólica previa^{(4),(5),(10)}.

El estudio de Takemura Masahiko et al. se ajustó en base al estado marital, la exposición al tabaco durante el embarazo, la precariedad económica y la primera visita al médico tras el segundo trimestre⁽⁴⁾.

En cuanto al estudio de Yellachich Li-Anne et al. se tuvo en cuenta el estado marital, la edad materna, el sexo del nacido, el embarazo múltiple, la paridad y si la madre era de descendencia aborígen⁽⁶⁾.

	Alber Loh Chung Ping et al.	Rock Daniel et al.	Ray JG et al.	Kikkawa Fumikata et al.	Takemura Masahiko et al.	Yellachich Li-Anne et al.
Edad madre	+	+	+	+	-	+
Edad padre	+	-	-	-	-	-
Gestación múltiple	+	-	-	-	-	+
Paridad	+	+	+	+	-	+
Estado marital	+	-	-	-	+	+
Sexo del nacido	+	+	+	+	-	+
Edad gestacional	+	-	-	-	-	-
Peso al nacimiento	+	-	-	-	-	-
DM/HTA/ET* previas	-	-	+	-	-	-
Tabaco	-	-	-	-	+	-
Estatus económico	-	-	-	-	+	-
Descendencia aborigen	-	-	-	-	-	+

Tabla 1. Síntesis de los ajustes realizados en los estudios del 1 al 6. *Diabetes mellitus (DM), hipertensión arterial (HTA) y enfermedad tromboembólica (ET)(3),(4),(5),(6),(10),(23).

4.1.4.- SÍNTESIS DE LOS RESULTADOS DE LOS ESTUDIOS SOBRE LA INCIDENCIA DE COMPLICACIONES OBSTÉTRICAS Y/O ALTERACIONES PERINATALES EN PROGENITORES CON ESQUIZOFRENIA.

A la hora de sintetizar los resultados de los seis estudios analizados es más fácil hacer la síntesis en base a las distintas variables medidas en dichos trabajos.

Cuando se estudió si existía un aumento en la mortalidad en aquellos nacimientos con progenitores con esquizofrenia se vio una diferencia estadísticamente significativa cuando el padre varón era esquizofrénico (2,45 con IC95% 1,17-5,51 con $p < 0,5$) en el estudio de Alber Loh Chung Ping et al. que no se observa cuando la madre es la que sufre esquizofrenia. Además en otros estudios al observar la mortalidad materna no se encuentran diferencias significativas^{(3),(4),(5),(6)}.

Respecto a la diabetes gestacional se observó un aumento de la incidencia en el estudio de Rock Daniel et al. (5,64 con un IC95% 1,39-23), pero los resultados no fueron significativos en varios de los otros estudios^{(3),(4),(5),(10),(23)}.

En cuanto a la presencia o no de preclampsia/eclampsia se observó, un aumento en su incidencia en diversos estudios como son el estudio de Rock David et al. (8,7% vs 2,7%; $p < 0,0001$) y el estudio de Ray JG et al. (Odds Ratio de 1,84 con un IC95% 1,28-2,66) que fue estadísticamente no significativo en el resto de los estudios. También se observó un aumento de los casos de hemorragia previa al parto en el estudio de Yellachich Li-Anne et al. (1,65 con IC95% 1,02-2,69)^{(3),(5),(6)}. Sólo en el estudio de Ray JG et al. se observó la incidencia en enfermedades tromboembólicas encontrando en ella un aumento significativo (1,72 con un IC95% 1,04-2,85)⁽³⁾.

La última de las variables de interés medida en las madres fue el embarazo pretérmino. En esta síntesis lo agruparemos en base a todos aquellos embarazos anteriores a la semana 37. Se observó un aumento significativo en el estudio de Ray JG et al. (1,75 con un IC95% 1,46-2,08) mientras que dicha diferencia no fue significativa estadísticamente en los estudios de Rock David et al., Kikkawa Fumitaka et al., Takemura Masahiko et al. ni Yellachich Li-Anne et al.^{(3),(4),(5),(6),(10),(23)}.

El resto de variables se midieron en los niños y destacan principalmente alteraciones de peso al nacer y evaluaciones en escalas con malos resultados:

En lo referente a las alteraciones del peso se observó un peso bajo (menor de 2500 gramos) en el estudio de Ray JG et al. (1,49 con un IC95% 1,19-1,86). Sin embargo, en el resto de los estudios no se demostraron diferencias significativas tras ajustar los datos. En el estudio de Ray JG et al. además se observó también un aumento significativo en la incidencia de gran peso al nacer (1,53 con un IC95% 1,17-1,99)^{(3),(4),(5),(6),(10)}.

En cuanto a alteraciones en escalas sólo destacaron dos estudios; en el estudio de Rock David et al. se pretendió observar si la proporción de hijos con un Apgar medido tras cinco minutos mayor o igual a 8 era menor en hijos de progenitores con esquizofrenia, descubriendo que sólo un 91% de los hijos de progenitores con esquizofrenia lo conseguía mientras que en los hijos de los controles era del 98%; $p < 0,0001$ ⁽⁵⁾.

La otra escala estudiada se hizo en el estudio de Yellachich Li-Anne et al. y fue la escala de severidad de McNeil-Sjöström que sirvió para valorar el grado de complicaciones; concretamente se observó una incidencia de complicaciones durante el embarazo de 1,44 con IC95% 1,18-1,76 y una incidencia de complicaciones en la época neonatal de 1,27 con IC95% 1,04-1,54 en el grupo de hijos de progenitores con esquizofrenia⁽⁶⁾.

	Mortalidad de los nacidos	Diabetes gestacional	Preclampsia/Eclampsia	Embarazo pretérmino (< 37 S)	Bajo peso al nacer (< 2500 g)	Apgar >8 tras un minuto
Alber Loh Ching Ping et al.	2,45 (95% IC 1,17-5,51) en padres* 1,98 (95% IC 0,95-4,17) en madres	-	-	-	-	-
Rock David et al.	9,1% vs 2,5%; p<0,489	15,2% vs 4,4%; p<0,0001	8,7% vs 2,7%; p<0,0001	11,4% vs 7%; p<0,618	(**)	67% vs 85% p<0,0001
Ray JG et al.	1,66 (95% IC 0,94-2,93)	1,13 (95% IC 0,9-1,44)	1,84 (95% IC 1,28-2,66)*	1,75 (95% IC 1,46-2,08)*	1,49 (1,19-1,86)*	-
Kikkawa Fumitaka et al.	-	0% vs 0,4%; p=0,845	3,9% vs 0,7%; p=0,115	0% vs 0,7%; p=0,713	0% vs 4,7%; p>0,05	(***)
Takemura Masahiko et al.	-	0% vs 3,5% p>0,5	-	8,3% vs 6% p>0,5	4,2% vs 11,1% p>0,5	-
Yellachich Li-Anne et al.	0,8 (95% IC 0,28-2,32)	-	0,95 (95% IC 0,7-1,28)	1,14 (95% IC 0,79-1,63)	1,41 (95% IC 1,00-1,9)	(***)

Tabla 2. Tabla que sintetiza las patologías más prevalentes observadas en los estudios con sus resultados estadísticos. * p < 0,05. (**) 3366 gramos (casos) vs 3341 gramos (control) con p=0,629. (***) En estos estudios se midió el Apgar basándose en que este fuera menor de 7 (0% vs 0,4%; p=0,845 en Kikkawa Fumitaka et al. y Odds Ratio de 1,18 (95% IC 0,73-1,91) en Yellachich Li-Anne et al.) (3),(4),(5),(6),(10),(23).

Por tanto podemos ver un mayor riesgo principalmente en la incidencia de preclampsia/eclampsia, bajo peso al nacer, Apgar disminuido a los cinco minutos y parto pretérmino.

4.2.1.- CARACTERÍSTICAS Y RESULTADOS INDIVIDUALES DE LOS ESTUDIOS SOBRE LA INCIDENCIA DE DIABETES Y/U OTRAS ALTERACIONES DE LA GLUCOSA EN FAMILIARES DE PRIMER GRADO DE INDIVIDUOS DIABÉTICOS.

Estudio 7 (Matcheri K et al.): Increased cardiometabolic dysfunction in first degree relatives of patients with psychotic disorders⁽²¹⁾.

Para este estudio se utilizaron a un total de 861 pacientes diagnosticados de esquizofrenia (354), trastorno esquizoafectivo (212) y trastorno bipolar (295). Participaron 776 personas (familiares de primer grado) y se cogió un grupo de control para comparar los resultados con 416 voluntarios sanos.

El objetivo del estudio consistía en observar si los familiares sin psicosis de pacientes con esquizofrenia tenían mayor riesgo de disfunción cardiometabólica (especialmente diabetes mellitus).

Para los resultados se consideró que un sujeto tenía CMD + (desorden cardio-metabólico) si tenía historia o estaba con tratamiento de enfermedad coronaria, diabetes, hipertensión e hiperlipidemia.

Tras ajustar los datos se observó un aumento en la incidencia de disfunción cardiometabólica en el grupo de pacientes con esquizofrenia respecto al control (36,9% vs 13,7%; $p < 0,01$) y en la de familiares de primer grado sin ningún tipo de afectación psiquiátrica (NAF) que fue del 26% vs 13,7%; $p < 0,01$.

Al realizar el desglose de enfermedades se puede ver que la diabetes en concreto también se encontraba aumentada (5,7% en NAF vs 1,9% en grupo control; $p < 0,01$).

Por tanto este estudio asocia mayor incidencia de diabetes a los familiares de individuos con esquizofrenia, lo que incluye a los hijos de los mismos.

Estudio 8 (Cahn W. et al.): The prevalence of diabetes mellitus is increased in relatives of patients with a non-affective psychotic disorder⁽¹⁸⁾.

Para este estudio se utilizaron a un total de 3011 participantes de los cuales 1740 eran familiares de pacientes con un trastorno psicótico no afectivo y 1271 eran familiares de sujetos sanos que formaban el grupo control.

El objetivo era comparar la incidencia de diabetes mellitus entre familiares de primer y segundo/tercer grado de pacientes con un trastorno psicótico no afectivo y comparar estos con familiares de primer y segundo/tercer grado de pacientes sanos.

Los resultados mostraron una mayor cantidad de familiares de pacientes con esquizofrenia con DM respecto a los familiares del grupo control (6,1% vs 3,6% con $p = 0,002$). Al comparar la incidencia en base al distinto grado de familiaridad los resultados fueron inconclusos.

Por tanto este estudio apoya también una asociación entre la diabetes mellitus y los familiares de primer/segundo/tercer grado de pacientes con esquizofrenia, lo que incluiría a los hijos de los mismos.

Estudio 9 (Buckley P et al.): Parental type 2 diabetes in patients with non-affective psychosis⁽²²⁾.

En este estudio se usaron a 217 participantes entre 18 y 70 años diagnosticados de esquizofrenia (119), trastorno esquizoafectivo (88), psicosis no especificada (9) y psicosis breve reactiva (1). Estos se compararon a un grupo control de 67 personas. El estudio se realizó entre julio de 2010 y noviembre de 2015 en Augusta, Georgia.

El objetivo del estudio consistía en estudiar si la diabetes mellitus tipo 2 se encuentra aumentada en progenitores de hijos con psicosis no afectiva en comparación con los controles.

Los resultados mostraron que la presencia de diabetes en cualquiera de los dos progenitores del paciente con esquizofrenia tenía una Odds Ratio de 3,67 con un IC 95% de 1,58-8,56 y una $p=0,003$.

Por tanto este estudio asocia la diabetes mellitus en progenitores con pacientes con esquizofrenia. Estos suponen uno de los diversos tipos de familiares de primer grado por lo que sería de interés estudiar otros familiares de primer grado (como los hijos).

Estudio 10 (Kirkpatrick B et al.): Glucose abnormalities in the siblings of people with schizophrenia⁽²⁹⁾.

Para este estudio se tomaron un total de 62 voluntarios sanos familiares de primer grado de individuos con esquizofrenia para los que se usaron 124 casos como control. Tras realizar ajustes y unos criterios estrictos de inclusión, la muestra final fue de 6 hermanos de con esquizofrenia y 12 controles apareados en base al género, edad, hábito tabáquico y estatus socioeconómico. El estudio se realizó en el Hospital Clinic de Barcelona.

El objetivo consistía en estudiar si al medir la glucemia tras dos horas de la toma de un bolo de glucosa las cifras eran anormales respecto a un grupo control.

Los resultados mostraron que aunque la distinta glucemia basal no era significativa estadísticamente, tras administrar un bolo de glucosa y esperar dos horas las glucemias medidas sí lo eran (100,5 mg/dL en hermanos de individuos con esquizofrenia vs 78 mg/dL en hermanos del grupo control; $p=0,027$).

Como conclusión este estudio, al igual que el anterior y el siguiente, establece una relación entre un tipo concreto de familiar de primer grado de pacientes con esquizofrenia (distinto al de los otros dos) con alteraciones en sus glucemias respecto al grupo control.

Estudio 11 (Kirkpatrick B et al. (2)): Parental history of type 2 diabetes in patients with non-affective psychosis⁽³⁰⁾.

Para este estudio se utilizaron 34 pacientes recién diagnosticados de psicosis no afectiva y a 52 controles no psiquiátricos. Posteriormente se estudió la incidencia de diabetes mellitus en sus progenitores.

Los resultados mostraron un aumento de incidencia de DM en los progenitores de pacientes con psicosis no afectiva respecto a los controles (27% vs 8%; $p=0,029$) que, al desglosarlo entre las distintas enfermedades (esquizofrenia, esquizoactivo, breve psicosis reactiva y trastorno delirante) e intentar establecer diferencias entre los progenitores de los pacientes con esquizofrenia y los progenitores de los demás grupos de individuos con otros tipos de psicosis, no se encontraron diferencias significativas (30% vs 21%; $p>0,5$).

Por tanto, este estudio concluye que sí se ve aumentada la incidencia de diabetes mellitus en los progenitores de pacientes con cualquier tipo de psicosis no afectiva, pero no encuentra un aumento estadísticamente significativo al comparar a los progenitores de individuos con esquizofrenia frente a los progenitores del resto de psicosis no afectivas.

4.2.2.- RIESGO DE SESGOS DE LOS ESTUDIOS SOBRE LA INCIDENCIA DE DIABETES Y/U OTRAS ALTERACIONES DE LA GLUCOSA EN FAMILIARES DE PRIMER GRADO DE INDIVIDUOS CON ESQUIZOFRENIA.

Sesgo de supervivencia.

Este sesgo afecta a todos los estudios que tratan la temática de la diabetes y/u otras alteraciones de la glucosa dado que un mayor riesgo cardio-metabólico entraña una mayor mortalidad. Si tal y como se teoriza, este riesgo se relaciona a los familiares de los pacientes con esquizofrenia, una parte de ellos no entrarían en nuestros estudios debido a su mayor mortalidad, especialmente en el estudio de Kirkpatrick Brian et al. dada su pequeña muestra^{(18),(21),(22),(29),(30)}.

Otro sesgo viene dada porque no comparamos hijos de pacientes con esquizofrenia en sí tal y como pretendía la revisión, sino familiares de primer grado debido a la falta de literatura de este tema^{(18),(21),(22),(29),(30)}.

Sesgo de confusión.

En lo referente a los estudios que comprenden la diabetes y/u otras alteraciones de la glucosa sus factores de confusión principales serían la edad y el estatus socioeconómico que alterarían la patología cardio-metabólica observada. También el género, la exposición al tabaco y la raza por las mismas razones^{(18),(21),(22),(29),(30)}.

4.2.3.- EXPLORACIÓN DE INCONSISTENCIA DE LOS ESTUDIOS SOBRE LA INCIDENCIA DE DIABETES Y/O ALTERACIONES DE LA GLUCOSA EN FAMILIARES DE PRIMER GRADO DE INDIVIDUOS CON ESQUIZOFRENIA.

En el estudio de S. Keshavan Matcheri et al. se realizó un ajuste en base a edad, sexo, raza y estatus socio-económico⁽²¹⁾.

En los estudios de Cahn W. et al. y F. Buckley Peter et al. el ajuste se hizo fundamentalmente en base a la edad y el sexo^{(18),(22)}.

En los estudios de Brian Kirkpatrick et al. el ajuste se hizo en base al género, la edad, el hábito tabáquico y el estatus socioeconómico^{(29),(30)}.

	Matcheri K et al.	Cahn W. et al.	Buckley P et al.	Kirkpatrick B et al.	Kirkpatrick B et al. (2)
Edad	+	+	+	+	+
Sexo	+	+	+	+	+
Raza	+	-	-	-	-
Estatus socioeconómico	+	-	-	+	+
Hábito tabáquico	-	-	-	+	+

Tabla 3. Síntesis de los parámetros utilizados para ajustar los estudios referentes a la diabetes (entre el 7 y el 11) ^{(18),(21),(22),(29),(30)}.

4.2.4.- SÍNTESIS DE LOS RESULTADOS DE LOS ESTUDIOS SOBRE LA INCIDENCIA DE DIABETES Y/U OTRAS ALTERACIONES DE LA GLUCOSA EN FAMILIARES DE PRIMER GRADO DE INDIVIDUOS DIABÉTICOS.

En lo referente a la síntesis de los estudios que tratan la diabetes y/u otras alteraciones de la glucosa se observa que en casi todos se encuentra relación estadísticamente significativa entre los familiares de primer grado de los pacientes con psicosis no afectiva y la presencia de diabetes y/u otras alteraciones de la glucosa^{(18),(21),(22),(29),(30)}.

Aunque no se estudia directamente a los hijos de pacientes con esquizofrenia, estos suponen también un familiar de primer grado, por lo que un aumento en la incidencia general de los familiares de primer grado afectaría también a este grupo que es el que nos interesa.

Uno de los estudios en vez de investigar la presencia de DM observó alteraciones en los niveles de glucemia tras la administración de un bolo de glucosa por lo que también apoya la hipótesis⁽²⁹⁾.

Como síntesis, todos los estudios encontrados respecto al tema apoyan dicha relación.

	DM en alguno de los padres	DM en familiares de primer grado	Anormalidades en glucemia tras dos horas de la administración de un bolo
Matcheri et al.	-	5,7% vs 1,9%; p<0,01	-
Cahn et al.	-	6,1% vs 3,6% con p=0,002*	-
Buckley et al.	3,67 con IC 95% de 1,58-8,56; p=0,003.	-	-
Kirkpatrick et al.	-	-	100,5 mg/dL vs 78 mg/dL p=0,027*
Kirkpatrick et al. (2)	27% vs 8%; p=0,029	-	-

Tabla 4. En esta tabla se aporta la información recogida entre la comparación de DM en familiares de primer grado de pacientes con psicosis no afectiva y familiares de un grupo control. Todos los resultados plasmados cursan con p<0,05. *En este estudio se comparó con familiares de primer grado de pacientes con esquizofrenia^{(18),(21),(22),(29),(30)}.

5. DISCUSIÓN.

5.1.1.- RESUMEN DE LA EVIDENCIA DE LOS ESTUDIOS SOBRE LA INCIDENCIA DE COMPLICACIONES OBSTÉTRICAS Y/O ALTERACIONES PERINATALES EN PROGENITORES CON ESQUIZOFRENIA.

Tras el estudio de los resultados de los distintos artículos seleccionados sobre los aspectos perinatales biológicos y clínicos en hijos de progenitores con esquizofrenia se observa que, pese a que en algunos de ellos se encuentra una mayor incidencia aislada de algún tipo de complicación obstétrica y/o anomalía perinatal (principalmente preclampsia/eclampsia, bajo peso al nacer y parto pretérmino), al ponerlos en conjunto esta incidencia no se representa de forma colectiva^{(3),(4),(5),(6),(10),(23)}.

Además en varios de los trabajos se ha comentado una mayor cantidad de consumo de tabaco, falta de pareja y la existencia de una situación económica desfavorable entre otros factores en la población con esquizofrenia, si bien no ha sido descrita su relevancia clínica. De este aspecto hablaremos más adelante en la interpretación de la revisión bibliográfica^{(8),(4),(6),(31)}.

5.1.2.- INTERPRETACIÓN DE LOS RESULTADOS DE LOS ESTUDIOS SOBRE LA INCIDENCIA DE COMPLICACIONES OBSTÉTRICAS Y/O ALTERACIONES PERINATALES EN PROGENITORES CON ESQUIZOFRENIA.

Antes de comentar la interpretación de los resultados debemos dedicar unas líneas a hablar sobre la validez de la selección de artículos del trabajo ya que es un punto esencial de cualquier revisión. Dado que se han seguido los criterios PRISMA hemos podido exponer detalladamente en los métodos el trabajo que se ha seguido de forma que otra persona realizando los mismos pasos obtendría los mismos artículos (exceptuando aquellos publicados tras la recogida de datos que hemos realizado). Posteriormente en el apartado de sesgos se han expuesto y comentado aquellos que pueden afectar a la revisión y cómo lo harían, al igual que en numerosas ocasiones se ha indicado el nivel de exhaustividad con el que se han recogido los resultados para indicar al lector hasta qué punto la estimación del efecto es correcta^{(24),(25),(26)}.

Respecto al objetivo de la revisión éste planteaba si realmente existían alteraciones en las complicaciones obstétricas y/o aspectos perinatales en los casos de hijos de progenitores con esquizofrenia dado el hecho de que ésta supone una condición crónica a la que clásicamente se le han asociado ciertas comorbilidades sin que ello estuviera avalado mediante estudios científicos.

Aunque en algunos estudios vemos que individualmente se apoya el hecho de que existe cierta asociación entre algunas complicaciones obstétricas y/o alteraciones perinatales y los progenitores con esquizofrenia, al ponerlos en conjunto dichas asociaciones resultan dispares y escasas, de forma que pierden su relevancia estadística y no consiguen demostrar que en efecto exista una mayor incidencia de este tipo de complicaciones y/o alteraciones respecto a la mujer embarazada que forma parte de la población general.

Con todo esto podríamos decir que con la poca literatura existente y, al observar en conjunto los artículos seleccionados mediante la búsqueda, no parece que exista la clara asociación descrita en el pensamiento clásico, por lo que el objetivo de la revisión ha sido cumplimentado, si bien una mayor extensión de la literatura permitiría una mayor confianza a la hora de realizar esta afirmación.

En cuanto a los distintos factores que se han asociado a las personas con esquizofrenia en los distintos estudios que hemos recogido (como son un mayor consumo de tabaco, drogas, un peor cuidado personal y una situación socio-económica desfavorable), podemos decir que no parecen haber tenido un efecto significativo en la incidencia de complicaciones obstétricas y/o anomalías perinatales y, dado que los distintos cribados y protocolos realizados a la población general cubren la mayor parte de estos factores, podemos pensar que es posible que el control realizado en la población general sea igual de efectivo en la población con esquizofrenia^{(3),(4),(5),(6),(10),(23)}.

De ser así, lo que estaríamos planteando es que no existe ninguna razón que justifique un mayor control por parte del personal sanitario sobre la población esquizofrénica por lo que el objetivo a realizar en el futuro sería la normalización de estas personas y su inclusión en la población general en los aspectos que conciernen al embarazo y parto^{(3),(4),(5),(6),(10),(23)}.

Cabe destacar la falta de literatura existente sobre los efectos que pudieran (o no) producir los antipsicóticos atípicos durante el embarazo ya que, si bien la mayor parte de ellos están incluidos en la categoría C de la “Food and Drug Administration (FDA)” no se ha demostrado científicamente que tengan efectos dañinos en el embarazo⁽¹²⁾.

Intentando sintetizar este apartado de forma concisa aquello con lo que tendríamos que quedarnos es que tras el análisis de varios estudios que tratan la incidencia de complicaciones obstétricas y/o alteraciones perinatales en la población con esquizofrenia, no se ha encontrado ningún tipo de asociación estadísticamente significativa, lo cual debería replantear el abordaje clínico de la mujer con esquizofrenia embarazada que consideraba que era un embarazo de riesgo e iniciar una nueva visión que pretenda incluir estos embarazos en la población general.

5.1.3.- LIMITACIONES DE LOS ESTUDIOS SOBRE LA INCIDENCIA DE COMPLICACIONES OBSTÉTRICAS Y/O ALTERACIONES PERINATALES EN PROGENITORES CON ESQUIZOFRENIA.

Existen varias limitaciones de cara a la revisión que deben tenerse en cuenta; como ejemplo tenemos que los estudios han sido realizados con cohortes ya recogidas y estudiadas de formas retrospectiva, por lo que se dispone de aquellos datos que se han ido recogiendo mediante las variables medidas de forma protocolaria, lo cual conlleva que ni han sido estudiadas de forma exhaustiva ni se han tenido en cuenta otras variables que puedan ser de interés respecto a la esquizofrenia^{(3),(4),(5),(6),(10),(23)}.

Otra limitación sería la falta de consideración del aborto en las primeras fases de la gestación y de la presencia o no de vaginosis bacteriana ya que no han sido datos de interés en los estudios obtenidos. Tampoco se ha estudiado cómo afecta la toma de medicación antipsicótica de forma específica al embarazo. Todo esto son datos que podrían afectar a los resultados obtenidos y/o a su interpretación^{(3),(4),(5),(6),(10),(23)}.

Finalmente, en cuanto a obstáculos, usando este término como indicativo de una conducta que debería intentarse corregir, observamos que algunos de los estudios miden las distintas variables de forma diferente (de forma que algunos consideran el cuadro presente a partir de una cifra específica mientras que otros hablan en valores absolutos), lo cual dificulta el trabajo de síntesis en la realización de la revisión sistemática. Esto debería tenerse en cuenta de forma que en futuros estudios que aborden esta temática se busquen criterios concretos para realizar la medida de las variables y facilitar así la síntesis de los distintos estudios.

5.2.1.- RESUMEN DE LA EVIDENCIA DE LOS ESTUDIOS SOBRE LA INCIDENCIA DE DIABETES Y/U OTRAS ALTERACIONES DE LA GLUCOSA EN FAMILIARES DE PRIMER GRADO DE INDIVIDUOS DIABÉTICOS.

En los estudios que se refieren a la diabetes, se han estudiado los familiares de primer grado de forma que los resultados, si bien reflejan una clara asociación con la diabetes, estarán sometidos a la interpretación por no reflejar específicamente lo abordado en el tema que nos concierne debido a la situación de la literatura actual con relación a este tema de la revisión^{(18),(21),(22),(29),(30)}.

Sin embargo, estos resultados *per se* muestran una clara asociación entre diabetes y/u otras alteraciones de la glucosa y los familiares de pacientes con enfermedades psicóticas no afectivas^{(18),(21),(32),(33)}.

5.2.2.- INTERPRETACIÓN DE LOS RESULTADOS DE LOS ESTUDIOS SOBRE LA INCIDENCIA DE DIABETES Y/U OTRAS ALTERACIONES DE LA GLUCOSA EN FAMILIARES DE PRIMER GRADO DE INDIVIDUOS DIABÉTICOS.

En cuanto a la interpretación de los resultados de la diabetes se ha observado en todos los estudios obtenidos mayor cantidad de algún tipo de alteración en las cifras de glucosa en los familiares de primer grado de individuos con esquizofrenia. Esto incluye padres, hermanos e hijos, de forma que, aunque no específicamente, estos estudios engloban en cierta forma el objetivo de esta revisión. Dicha asociación se ha encontrado en general con psicosis no afectivas, la cual incluye, además de la esquizofrenia, muchas otras enfermedades^{(18),(21),(22),(29),(30)}.

Dado que en todos los estudios se ha encontrado algún tipo de anomalía es lógico pensar que esta situación es extrapolable a los hijos (ya que como hemos dicho son también familiares de primer grado) por lo que sería conveniente realizar estudios en el futuro abarcando este tema.

5.2.3.- LIMITACIONES DE LOS ESTUDIOS SOBRE LA INCIDENCIA DE DIABETES Y/U OTRAS ALTERACIONES DE LA GLUCOSA EN FAMILIARES DE PRIMER GRADO DE INDIVIDUOS DIABÉTICOS.

Respecto a los estudios que atañen a la diabetes mellitus la limitación característica es la no distinción de si se trata de diabetes mellitus tipo uno o dos, por lo que habría que considerar realizar dicha distinción en estudios futuros^{(18),(21),(22),(29),(30)}.

Otra limitación importante es que la asociación ha sido principalmente con familiares de pacientes con psicosis no afectivas, por lo que investigaciones más específicas en cuanto a la esquizofrenia deberían plantearse en el futuro.

5.3.- FUTURAS INVESTIGACIONES.

En este apartado se aportan sugerencias para posibles investigaciones posteriores. Una de ellas se ha comentado previamente y se basa en crear una lista de las variables a medir y los criterios que se van a utilizar (o buscar en la literatura los más frecuentes) de cara a facilitar la síntesis de futuros trabajos que aborden este campo.

Otro aspecto recomendable sería intentar realizar una adecuada medida de los hábitos de vida y el entorno e intentar relacionarlo con las anomalías que se registren ya que, como se ha comentado previamente, pese a que es probable que los controles y protocolos realizados a la población general sean igual de eficaces en la población con esquizofrenia, una mayor cantidad de estudios permitirían afirmarlo con una mayor confianza.

También es un campo de interés abordar la temática sobre la toma de antipsicóticos atípicos durante el embarazo, de forma que se pueda clarificar realmente su efecto y permitan que las mujeres con esquizofrenia no reduzcan las dosis de los mismos durante el embarazo exponiéndose de esa forma a la exacerbación de sus síntomas.

Finalmente me gustaría comentar cómo los resultados interpretados podrían enfocarse para el futuro del campo que estamos tratando:

En el aspecto de las complicaciones obstétricas y/o alteraciones perinatales lo visto en la revisión sistemática podría servir de base para cambiar la visión clásica del embarazo con progenitores con esquizofrenia y poder incluirlos en los mismos protocolos y controles que la población general. Este hecho supondría un paso más en la normalización de una población a la que se le asigna una mayor cantidad de situaciones de riesgo simplemente por la nomenclatura de su enfermedad sin estudios científicos que avalen dicha actitud. Otro aspecto a tratar y de interés investigador es el tratamiento antipsicótico durante el embarazo, de forma que se pueda clarificar el efecto del mismo sobre la gestación.

En cuanto al aspecto de la diabetes y/u otras alteraciones en la glucosa, el demostrar asociación entre ésta y familiares de individuos con psicosis no afectiva podría enfocarse de dos formas. Por un lado es posible que existan diversos factores de riesgo compartidos por ambas entidades, por lo que un estudio exhaustivo podría aportar cierta claridad en la etiopatogenia de la esquizofrenia al igual que de otras psicosis no afectivas. Por otro lado esta asociación podría deberse a factores genéticos que por ciertas razones se ven afectados en ambas entidades, lo cual de ser cierto, podría suponer un avance en la etiología de la esquizofrenia. También permitiría realizar unos controles cardio-metabólicos más estrictos en los familiares de los individuos con esquizofrenia ya que podrían suponer un grupo de riesgo.

6. CONCLUSIONES.

Antes de enumerar las consecuencias extraídas mediante la revisión bibliográfica debería volver a plantearse el objetivo de la revisión. Partiendo del hecho de que se han realizado dos revisiones bibliográficas tenemos que comentar dicho objetivo diferenciándolas claramente:

- El objetivo de la primera revisión sistemática consistía en estudiar, mediante la literatura existente, si existe realmente una mayor incidencia del desarrollo de complicaciones obstétricas y/o anomalías perinatales en la población con esquizofrenia, con la intención de aportar información que pueda servir de base a futuros cambios en la práctica clínica de forma que se pueda incluir dentro de la población general los embarazos de progenitores con esquizofrenia.
- El objetivo de la segunda revisión sistemática consistía en estudiar, utilizando para ello la literatura existente, si la mayor incidencia de diabetes mellitus en personas con esquizofrenia también se daba en sus hijos, de forma que de confirmarse pudiera servir tanto para realizar un control de estos sujetos considerándolos de entrada sujetos en riesgo de desarrollo de diabetes mellitus y para aportar algo de luz sobre si debería investigarse los factores de riesgo o asociación que poseen ambas entidades.

Partiendo de estas bases las conclusiones alcanzadas por la primera revisión sistemática que contemplaba la asociación entre complicaciones obstétricas y anomalías perinatales con la condición de esquizofrenia de los progenitores son:

- Se observa un aumento en algunos de los estudios de ciertas complicaciones obstétricas y anomalías perinatales de forma individual, si bien dicho aumento no parece significativo al observar todos los estudios en conjunto.
- Se observa una mayor cantidad de factores en el entorno de los individuos con esquizofrenia y de consumo de tóxicos como el alcohol, tabaco y drogas que no reflejan en los resultados diferencias significativas con respecto a la población general, por lo que es posible que los protocolos y controles aplicados a la población general sean efectivos en la misma medida en la población con esquizofrenia.
- La literatura existente es poca y limitada, por lo que debería intentarse fomentar el aumento de la misma, enfocado más específicamente al tratamiento antipsicótico de la mujer embarazada con esquizofrenia de forma que se pueda dar información fidedigna a aquella paciente con esquizofrenia que se plantea el embarazo.

Respecto a las conclusiones alcanzadas en la segunda revisión sistemática, aquella que se centra en la asociación entre individuos diabéticos y/o con alteraciones de la glucosa y la condición de esquizofrenia de sus progenitores, primero tenemos que recordar que no se pudo alcanzar debido a la literatura existente. En su lugar se buscó asociación entre familiares de individuos con psicosis no afectivas (principalmente esquizofrenia) y la presencia en dichos familiares de diabetes y/u otras alteraciones de la glucosa:

- Existe un claro aumento en la incidencia de anomalías en las cifras de glucosa en los familiares de primer grado de los individuos con esquizofrenia, por lo que estos se beneficiarían de un mayor control al ser considerados individuos de riesgo.
- Dada la relación entre alteraciones en las cifras de glucosa y la condición de esquizofrenia es posible la existencia de factores de riesgo comunes y de genes comunes involucrados, por lo que podría ser un punto importante en la investigación de la etiopatogenia de la esquizofrenia.
- En base a la escasa literatura al respecto debería plantearse la realización en el futuro de investigaciones centradas en los hijos en su primera etapa vital, lo que podría ayudar a averiguar si existe asociación de base genética.

Finalmente, vamos a abordar las preguntas de las que partían ambas revisiones bibliográficas y vamos a sintetizar lo que hemos aportado mediante este trabajo.

¿Existe una mayor asociación entre la condición de esquizofrenia y las complicaciones obstétricas junto con las anomalías perinatales?

La respuesta consiste en que en base a lo descrito previamente no puede afirmarse rotundamente, si bien da la impresión de que no existe ningún tipo de asociación que justifique el no considerar a los progenitores con esquizofrenia de la misma forma que al resto de la población general.

¿Existe asociación entre la diabetes y/u otras alteraciones de la glucosa y la condición de esquizofrenia de los progenitores?

No se puede contestar ya que no se ha podido investigar. Sin embargo, sí se puede afirmar que se ha observado un aumento de la incidencia de alteraciones en las cifras de glucosa (que no diabetes) en los familiares de primer grado de individuos con psicosis no afectivas que, si bien incluye a sus hijos, no han supuesto un grupo de especial interés en la literatura actual, por lo que debería ser un campo a investigar en el futuro de cara a mejorar el control de estos sujetos.

7. AGRADECIMIENTOS.

A través de las siguientes líneas me gustaría expresar mi más sincero agradecimiento a la persona que ha servido de guía y ha ofrecido toda la ayuda posible en la realización de esta revisión bibliográfica: el Doctor Benedicto Crespo Facorro. Él ha ayudado a dirigir mis perspectivas y objetivos en lo que respecta a este trabajo, además de compartir sus conocimientos y estar disponible en todo momento para ayudarme en la resolución de las distintas dudas y problemas que han ido surgiendo en el proceso. Por tanto agradezco el apoyo, la confianza y el trato personal brindado hacia mi persona en la realización del trabajo de fin de grado.

También querría dedicar unas líneas a todos los profesionales de la Biblioteca de la Facultad de Medicina por su continua asistencia a la hora de realizar las distintas búsquedas mediante las cuáles se han obtenido los distintos estudios expuestos a lo largo de la revisión sistemática, al igual que los distintos consejos realizados durante dicho proceso.

Quisiera mostrar también mi agradecimiento a todos aquellos compañeros/as que en algún momento me escucharon pacientemente y aportaron sus ideas y su interés en el tema tratado para ayudarme en el desarrollo del trabajo. Sin ellos la realización de esta revisión hubiera sido más costosa.

Por último, me gustaría mostrar mi agradecimiento a mis familiares y amigos/as que me han acompañado a lo largo de la carrera. Gracias; con vuestro cariño he podido llegar a este momento.

8. BIBLIOGRAFÍA.

1. Cunningham FG, Leveno KJ, Bloom SL, Hauth JC, Rouse DJ, Spong CY. Williams Obstetrics 23rd Edition. Williams Obstetrics. 2001.
2. Santana Franco N. Embarazo y hábitos tóxicos: repercusiones en el recién nacido. 2015.
3. Vigod SN, Kurdyak PA, Dennis CL, Gruneir A, Newman A, Seeman M V., et al. Maternal and newborn outcomes among women with schizophrenia: A retrospective population-based cohort study. *BJOG An Int J Obstet Gynaecol.* 2014;121(5):566–74.
4. Kitai T, Komoto Y, Kakubari R, Konishi H, Tanaka E, Nakajima S, et al. A comparison of maternal and neonatal outcomes of pregnancy with mental disorders: results of an analysis using propensity score-based weighting. *Arch Gynecol Obstet.* 2014;290(5):883–9.
5. Nguyen TN, Faulkner D, Frayne JS, Allen S, Hauck YL, Rock D, et al. Obstetric and neonatal outcomes of pregnant women with severe mental illness at a specialist antenatal clinic. *Med J Aust.* 2013;199(3):S26–9.
6. Jablensky A V., Morgan V, Zubrick SR, Bower C, Yellachich LA. Pregnancy, delivery, and neonatal complications in a population cohort of women with schizophrenia and major affective disorders. *Am J Psychiatry.* 2005;162(1):79–91.
7. American Psychological Association (APA). Diagnostic and statistical manual of mental disorders: DSM-V. DSM-V. 2013.
8. Hautecouverture, S., Limosin, F., & Rouillon, F. (2006). Epidemiology of schizophrenic disorders. *Presse Medicale*, 35(3), 461–8. S, Limosin F, Rouillon F. Epidemiology of schizophrenic disorders. *Press Medicale.* 2006;35(3):461–8.
9. Vigod SN, Seeman M V., Ray JG, Anderson GM, Dennis CL, Grigoriadis S, et al. Temporal trends in general and age-specific fertility rates among women with schizophrenia (1996-2009): A population-based study in Ontario, Canada. *Schizophr Res.* 2012;139(1–3):169–75.
10. Hironaka M, Kotani T, Sumigama S, Tsuda H, Mano Y, Hayakawa H, et al. Maternal mental disorders and pregnancy outcomes: A clinical study in a Japanese population. *J Obstet Gynaecol Res.* 2011;37(10):1283–9.
11. Zhong Q, Gelaye B, Fricchione GL, Avillach P, Karlson EW, Williams MA. Adverse obstetric and neonatal outcomes complicated by psychosis among pregnant women in the United States. 2018;1–12.
12. Lopez G, Birriel Y, Caraballo K. Embarazo en pacientes con esquizofrenia. *Rev Psiquiatría del Uruguay.* 2016;80(1):11–25.
13. Vigod SN, Dennis CL, Kurdyak PA, Cairney J, Guttman A, Taylor VH. Fertility Rate Trends Among Adolescent Girls With Major Mental Illness: A Population-Based Study. *Pediatrics.* 2014;133(3):e585–91.
14. López JP. Tabaco, alcohol y embarazo en Atención Primaria. *Med Integral.* 2000;343–54.
15. Rautio N, Miettunen J, Jääskeläinen E, Nordström T, Isohanni M, Seppälä J. Do adverse perinatal events predict mortality in schizophrenia during midlife? *Schizophr Res.* 2017;179:23–9.
16. Gallego Úbeda M, Delgado Téllez De Cepeda L, Campos Fernández De Sevilla M^a de los A, De Lorenzo Pinto A, Tutau Gómez F. Actualización del uso de fármacos durante el embarazo: Categorías de riesgo. *Farm Hosp.* 2014;38(4):364–78.
17. Menéndez Torre Edelmiro, Barrio Castellanos Raquel, Novials Sardá Anna. SED: Sociedad Española de Diabetes. 2da Edición. 2014.

18. Van Welie H, Derks EM, Verweij KH, De Valk HW, Kahn RS, Cahn W. The prevalence of diabetes mellitus is increased in relatives of patients with a non-affective psychotic disorder. *Schizophr Res.* 2013;143(2–3):354–7.
19. Ward M, Druss B. The epidemiology of diabetes in psychotic disorders. *The Lancet Psychiatry.* 2015;2(5):431–51.
20. Padmanabhan JL, Nanda P, Tandon N, Mothi SS, Bolo N, McCarroll S, et al. Polygenic risk for type 2 diabetes mellitus among individuals with psychosis and their relatives. *J Psychiatr Res.* 2016;77:52–8.
21. Mothi SS, Tandon N, Padmanabhan J, Mathew IT, Clementz B, Tamminga C, et al. Increased cardiometabolic dysfunction in first-degree relatives of patients with psychotic disorders. *Schizophr Res.* 2015;165(1):103–7.
22. Miller BJ, Goldsmith DR, Paletta N, Wong J, Kandhal P, Black C, et al. Parental type 2 diabetes in patients with non-affective psychosis. *Schizophr Res.* 2016;175(1–3):223–5.
23. Liu TC, Chen CS, Loh CPA. Do children of parents with mental illness have lower survival rate? A population-based study. *Compr Psychiatry.* 2010;51(3):250–5.
24. Moher D, A, Liberati, Tetzlaff J AD. PRISMA - Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses-Checklist. *PLoS Med.* 2009;6(6): e1000097.
25. Urrútia G, Bonfill X. Declaración PRISMA: una propuesta para mejorar la publicación de revisiones sistemáticas y metaanálisis. *Med Clin (Barc).* 2010;135(11):507–11.
26. Hutton B, Catalá-López F, Moher D. La extensión de la declaración PRISMA para revisiones sistemáticas que incorporan metaanálisis en red: PRISMA-NMA. *Med Clin (Barc).* 2016;147(6):262–6.
27. Kirkwood BB, Sterne J. *Essential medical statistics.* Malden, MA: Blackwell Science. 2003.
28. Nishizawa O, Sakumoto K, Hiramatsu KI, Kondo T. Effectiveness of comprehensive supports for schizophrenic women during pregnancy and puerperium: Preliminary study. *Psychiatry Clin Neurosci.* 2007;61(6):665–71.
29. Fernandez-Egea E, Bernardo M, Parellada E, Justicia A, Garcia-Rizo C, Esmatjes E, et al. Glucose abnormalities in the siblings of people with schizophrenia. *Schizophr Res.* 2008;103(1–3):110–3.
30. Fernandez-Egea E, Miller B, Bernardo M, Donner T, Kirkpatrick B. Parental history of Type 2 diabetes in patients with nonaffective psychosis. *Schizophr Res.* 2008;98(1–3):302–6.
31. Judd F, Komiti A, Sheehan P, Newman L, Castle D, Everall I. Adverse obstetric and neonatal outcomes in women with severe mental illness: To what extent can they be prevented? *Schizophr Res.* 2014;157(1–3):305–9.
32. Kirkpatrick B, Fernandez-Egea E, Garcia-Rizo C, Bernardo M. Differences in glucose tolerance between deficit and nondeficit schizophrenia. *Schizophr Res.* 2009;107(2–3):122–7.
33. Spelman LM, Walsh PI, Sharifi N, Collins P, Thakore JH. Impaired glucose tolerance in first-episode drug-naïve patients with schizophrenia. *Diabet Med.* 2007;24(5):481–5.