



FACULTAD DE MEDICINA  
UNIVERSIDAD DE CANTABRIA

## **GRADO EN MEDICINA**

### **TRABAJO FIN DE GRADO**

**RIESGO DE SINDROME METABÓLICO Y DE  
PATOLOGÍA CARDIOVASCULAR EN PACIENTES  
CON ESQUIZOFRENIA. ESTUDIOS DE  
CONDICIONANTES BIOLÓGICOS.**

**RISK OF METABOLIC SYNDROME AND  
CARDIOVASCULAR DISEASES IN PATIENTS WITH  
SCHIZOPHRENIA. STUDIES ABOUT BIOLOGICAL  
FACTORS.**

**Autor:** D. Pelayo J. Suárez Sal

**Director:** D. Benedicto Crespo Facorro

Santander, Junio 2016



*“Cuanto más tranquilo haga las cosas un hombre, mayor será su éxito, su influencia, su energía. La tranquilidad de la mente es una de las joyas más hermosas de la sabiduría.”*

**James Allen**



# ÍNDICE

<b>1. Resumen.....</b>	<b>pág. 6</b>
<b>2. Introducción.....</b>	<b>pág. 7</b>
2.1. Esquizofrenia.	
2.2. Síndrome metabólico.	
2.3. Síndrome metabólico y esquizofrenia.	
2.4. Síndrome metabólico y primer episodio psicótico.	
2.5. Patología cardiovascular y esquizofrenia.	
2.6. Condicionantes biológicos.	
<b>3. Objetivos.....</b>	<b>pág. 24</b>
<b>4. Métodos.....</b>	<b>pág. 24</b>
4.1. Criterios de inclusión y exclusión.	
4.2. Criterios de búsqueda y evaluación.	
<b>5. Resultados y discusión.....</b>	<b>pág. 25</b>
5.1. Síndrome metabólico.	
5.2. Componentes cardio-metabólicos.	
5.3. Tratamiento antipsicótico.	
5.4. Riesgo cardiovascular.	
<b>6. Conclusiones.....</b>	<b>pág. 34</b>
<b>7. Agradecimientos.....</b>	<b>pág. 35</b>
<b>8. Bibliografía.....</b>	<b>pág. 36</b>
<b>9. Anexo.....</b>	<b>pág. 41</b>
9.1. Resumen de trabajos incluidos para el estudio de riesgo cardio-metabólico en pacientes con esquizofrenia.	



## 1.- Resumen

**Contexto:** Los pacientes con esquizofrenia tienen más riesgo de síndrome metabólico y de patología cardiovascular, con una esperanza de vida 15 – 20 años menor en comparación a la población general. Diversos factores de riesgo interactúan entre sí y promueven alteraciones cardio-metabólicas, entre ellos se incluyen: tabaquismo, sobrepeso, dislipemia, estilo de vida, stress. **Objetivos:** confirmar que el síndrome metabólico aparece en primeros episodios psicóticos, investigar la existencia de una variable o variables que aparezcan siempre alteradas en primeros episodios de esquizofrenia y aportar datos para el mejor manejo de estos pacientes. **Métodos:** se llevó a cabo una revisión sistemática y valoración crítica de los artículos más relevantes publicados entre el 1 de enero de 2001 y el 27 de abril de 2016, en la base de datos PubMed y listas bibliográficas. Finalmente se incluyeron 26 estudios relevantes para el estudio de riesgo cardio-metabólico. **Resultados:** confirmamos que en primeros episodios psicóticos el síndrome metabólico aparece con una prevalencia del 7,7%, resultado muy similar a metaanálisis recientes. Este porcentaje se duplica a partir del año de tratamiento antipsicótico. Debido a la heterogeneidad de los diferentes estudios no se ha evidenciado una variable común en primer episodio de esquizofrenia. **Conclusiones:** La mejora en la atención y supervisión de estos pacientes, como señalan en muchos trabajos, la motivación para que lleven un buen estilo de vida, así como la elección del tratamiento antipsicótico en función del tipo de paciente, deben ser nuestras prioridades desde el primer episodio psicótico.

**Palabras clave:** esquizofrenia, primer episodio, síndrome metabólico, riesgo cardiovascular.

## Abstract

**Background:** Patients with schizophrenia are at high risk of metabolic syndrome and cardiovascular diseases, with a life expectancy 15 - 20 years shorter than for the general population. Several risk factors interact with each other and foster cardio-metabolic dysregulation, such as: smoking, overweight, dyslipidemia, lifestyle, stress. **Objectives:** confirm that metabolic syndrome appears in patients with first psychotic episode, research the presence of a variable or variables that always appear abnormal in first episode schizophrenia patients and provide information for better management of these patients. **Methods:** a systematic search and a critical appraisal were conducted, focused on the most relevant articles published from January 1, 2001 to April 27, 2016, using PubMed and studies references. Twenty-six relevant studies were included for the study of cardio-metabolic risk. **Results:** it can be confirmed that in first psychotic episode, metabolic syndrome appear with a prevalence of 7,7%, which is very similar to recent metaanalysis. This figure is two-fold increase after one year of antipsychotic treatment. Due to the heterogeneity of the different studies, it could not show a common variable in first episode schizophrenia patients. **Conclusions:** the improvement in the health care and supervision of these patients, as reported in many studies, the motivation to advice a right life style, and the choice of antipsychotic treatment for each patient, must be our priorities from the first psychotic episode.

**Key words:** schizophrenia, first episode, metabolic syndrome, cardiovascular risk.

## 2.- Introducción

Los trastornos mentales suponen una discapacidad para el que los padece y un enorme coste económico a la sociedad. En 1999, un estudio sobre morbilidad realizado en 14 países, evidenció que la psicosis activa ocupa el tercer lugar, por delante de la paraplejía y la ceguera, y después de la parálisis cerebral y la demencia. <sup>1</sup>

La esquizofrenia según la Organización Mundial de la Salud (OMS) es actualmente la tercera causa de discapacidad entre la población de 15 a 44 años.

Los trastornos mentales no se deben definir por la ausencia **de salud mental**, según la OMS el análisis y la comprensión de éstos debe hacerse desde un punto de vista global. Los trastornos psiquiátricos son patologías con cierta importancia clínica, están caracterizados por alteraciones en los procesos de pensamiento, en la afectividad y en la conducta. Están causados por complejas interacciones de factores biológicos, socioculturales y genéticos, y se asocian a deficiencias graves en el funcionamiento social, familiar e individual. <sup>2,3</sup>

El objetivo en la actualidad es tratar los trastornos mentales desde todos los puntos, y en lo que a la esquizofrenia se refiere, y según ha puesto de manifiesto el Dr. B. Crespo Facorro, Catedrático de Psiquiatría de la Universidad de Cantabria, en conferencia: *"Si queremos tener éxito en nuestro empeño de mejorar el tratamiento y pronóstico de la esquizofrenia es fundamental tener una visión de la enfermedad en su conjunto y no solo a través de distintos aspectos específicos que la componen"*.

Las líneas de actuación de los especialistas en el caso de la esquizofrenia, se centra en la intervención precoz, es decir en **el primer episodio de la esquizofrenia**.

Hace tiempo que se realizan estudios de investigación para conocer las causas que dan lugar a que la mayoría de personas con enfermedad mental, y específicamente con **esquizofrenia**, tengan con más frecuencia alteraciones metabólicas. El síndrome metabólico es la expresión más clara de esta realidad.

Al producirse un incremento en las alteraciones metabólicas, se produce un mayor riesgo de patología cardiovascular. Esto da lugar a un incremento de mortalidad, y disminución de la esperanza de vida. <sup>4</sup>

Se ha estimado que la media de años potencialmente perdidos en pacientes con enfermedad mental, en Estados Unidos, oscila entre los 25 – 30 años, en comparación con la media de la población general. <sup>5</sup>

Aunque una parte de esta mayor mortalidad puede explicarse por una frecuencia de suicidio y de accidentalidad más alta en estos pacientes, se ha evidenciado que la mortalidad se debe sobre todo al mayor riesgo de enfermedades cardiovasculares, respiratorias e infecciosas, que puede ser 3 veces superior al de las personas sin esquizofrenia. <sup>4</sup>

## 2.1.- Esquizofrenia

Término utilizado por primera vez a principios del siglo XX para definir el trastorno mental que afectaba a adolescentes y adultos jóvenes, y que con el tiempo evolucionaba a un deterioro del funcionamiento mental y a la incapacidad del paciente. Término más apropiado según su autor Paul Eugène Bleuler, pues estos pacientes presentaban un deterioro cognitivo.

La esquizofrenia se considera actualmente un trastorno del neurodesarrollo, su presentación clínica puede aparecer en la infancia (aunque es difícil que surja antes de los 5 años); es más frecuente en la adolescencia y en edad adulta, siendo difícil que ocurra por encima de 70 años.

La esquizofrenia es una enfermedad que afecta al 1% de la población mundial, incluyendo todas las razas y grupos culturales. La incidencia anual es aproximadamente de 1,5 casos por cada 10.000 habitantes.

El riesgo a lo largo de la vida, de padecer esquizofrenia se incrementa 10 veces en familiares de 1º grado (aumenta cuando la consanguineidad es más estrecha). Aun no se conocen bien cuáles y cuántos son los genes que predisponen a la psicosis.

Levemente más hombres son diagnosticados de esquizofrenia que mujeres, en una proporción 1,4:1. La edad de comienzo es diferente, las mujeres tienden a ser diagnosticadas más tardíamente, con mayor frecuencia entre los 25 – 35 años. En los hombres, la edad de inicio es más temprana, con un pico de frecuencia entre los 15 – 25 años.

Durante mucho tiempo, diversos estudios apoyaron que la incidencia y prevalencia de la esquizofrenia era mayor en niveles sociales bajos. Con el paso de los años se concluyó que es la propia enfermedad la que conduce a los que la padecen a quedar sumergidos en ese estrato social.<sup>6,7,8</sup>

Diversos estudios indican que la esperanza de vida en pacientes diagnosticados de esquizofrenia es 15 – 20 años más corta que la población general.

La mortalidad en estos pacientes es alta. Las muertes por causas no naturales (suicidios, accidentes) suponen un 40% en estos pacientes, 10 – 20 veces más que en la población general. Por otro lado, se añaden enfermedades cardiovasculares, los efectos secundarios de la medicación, estilos de vida poco saludables, baja calidad de asistencia sanitaria y abuso de tóxicos.<sup>4,9</sup>

La **etiología** de la esquizofrenia es desconocida. Se proponen hipótesis multifactoriales, en las que están implicados factores genéticos, biológicos, psicológicos y socioculturales.

Actualmente los expertos consideran que existe una alteración en el desarrollo del sistema nervioso central desde la vida prenatal y que explica el funcionamiento anómalo posterior.<sup>6</sup>

Según Rojas et al. <sup>10 (p 111)</sup> una de las hipótesis sugiere que:

‘la esquizofrenia correspondería a una patología mediada por un proceso inflamatorio, de origen aún no precisado, que tendría su inicio en el periodo intrauterino.

En pacientes esquizofrénicos se han evaluado los niveles de citocinas inflamatorias, encontrándose hasta la fecha resultados variables en los distintos estudios, pero en su mayoría muestran un aumento de IL-2, IL-6, IL-β1 y TNFα. El nivel de la PCR también se ve elevada en estos pacientes.’

Diversos **factores de riesgo genéticos y ambientales**, interactúan entre sí provocando un trastorno del funcionamiento de los neurotransmisores. El más importante es el factor genético, el riesgo de desarrollar esquizofrenia es mayor cuanto más elevado es el número de genes compartido. Se ha observado que entre gemelos monocigóticos existe un riesgo del 40 – 50%, y entre gemelos dicigóticos del 10 – 15%.

Entre los factores de riesgo ambientales se incluyen: complicaciones obstétricas, vivir en un área urbana, la inmigración, edad del padre mayor de 35 años en el momento de la concepción, el nacimiento a finales de invierno – principios de primavera, infecciones, drogas como el cannabis, etc...

En cuanto a la **fisiopatología**, se sugiere que la esquizofrenia es una enfermedad debida a una alteración a nivel cerebral bien bioquímica, neurofisiológica, citoarquitectural, anatómica, cognitiva... que generan distintas manifestaciones fenotípicas de la esquizofrenia. <sup>6,7</sup>

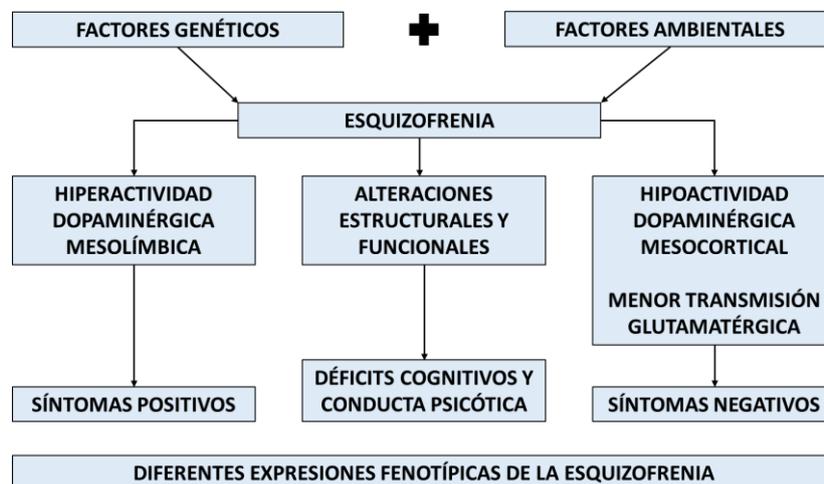


Figura 1. Etiopatogenia de la esquizofrenia.

En lo que respecta a la **clínica** de esta enfermedad señala el Dr. B. Crespo Facorro, en conferencia: *“La esquizofrenia se caracteriza por presentar dos grandes bloques de síntomas: los síntomas positivos, consistentes en padecer delirios y alucinaciones (fenómenos perceptivos: por ejemplo, el paciente oye voces o cree que hay gente que le toca), sumados a ideas delirantes (el paciente cree que alguien le está vigilando o que quieren matarle o hacerle algo malo). A esta sintomatología se le añaden, solapándose en el tiempo o no, los síntomas negativos, según los cuales el enfermo sufre varias*

*carencias, como falta de energía, de disfrutar de las cosas, de relaciones sociales, de motivación, de expresión, de emociones...*

*Los síntomas positivos se asocian a un exceso de dopamina en la región mesolímbica cerebral, mientras que los síntomas negativos se asocian a un fallo, defecto o descenso del funcionamiento de la dopamina en otra región, la mesocortical."*

El **diagnóstico** se realiza teniendo en cuenta los criterios de la DSM-V o el ICD-10:

- Criterios diagnósticos de la DSM-V <sup>11</sup>:
  - A. El paciente presenta dos (o más) de los siguientes síntomas: delirios, alucinaciones, discurso desorganizado, comportamiento muy desorganizado o catatónico, síntomas negativos. Cada uno de ellos presente durante una parte significativa de tiempo durante un periodo de un mes (o menos si se trató con éxito). Y al menos uno de ellos ha de ser delirios, alucinaciones o discurso desorganizado.
  - B. Nivel de funcionamiento en uno o más ámbitos principales (trabajo, relaciones interpersonales, cuidados personales, etc.), está muy por debajo del nivel previo (o cuando comienza en la infancia, fracasa el nivel esperado de funcionamiento interpersonal, académico o laboral).
  - C. Persistencia de los signos continuos del trastorno durante un mínimo de seis meses. De estos seis meses, al menos un mes deben existir criterios A (o menos si se trató con éxito), y puede incluir períodos de síntomas prodrómicos o residuales, durante los cuales, los signos se pueden manifestar únicamente por síntomas negativos o por dos o más de los incluidos en el criterio A de forma atenuada.
  - D. Se ha descartado el trastorno esquizoafectivo y el trastorno depresivo o bipolar con características psicóticas, causa orgánica o consumo de tóxicos.
  - E. Si existen antecedentes de un trastorno del espectro del autismo o de un trastorno de la comunicación de inicio en la infancia, el diagnóstico adicional de esquizofrenia sólo efectúa si los delirios o alucinaciones son notables, además de los otros síntomas requeridos para la esquizofrenia, y están presentes durante un mínimo de un mes (o menos si se trató con éxito).
- Criterios diagnósticos de la ICD-10 <sup>12</sup>:
  - A. El paciente presenta al menos uno de los siguientes:
    - Eco, inserción, robo o difusión del pensamiento.
    - Ideas delirantes de ser controlado, percepciones delirantes.

- Alucinaciones auditivas en tercera persona, comentadoras de la actividad.
  - Ideas delirantes persistentes imposibles (capacidades imposibles, etc.).
- B. El paciente presenta al menos dos de los siguientes:
- Alucinaciones persistentes en cualquier modalidad, y más o menos ideas delirantes o sobrevaloradas.
  - Trastornos del pensamiento (neologismos, bloqueos, incoherencia, lenguaje circunstancial).
  - Conducta catatónica.
- C. Criterio A o B durante un mes.
- D. Se ha descartado causa orgánica, consumo de tóxicos o cuadro afectivo.

Para el **tratamiento** de la esquizofrenia se dispone de dos grandes familias de antipsicóticos, en función de su mecanismo de acción: típicos o de primera generación y atípicos o de segunda generación.

Los antipsicóticos atípicos son actualmente el tratamiento psicofarmacológico principal en pacientes con alteraciones de la esfera psicótica. Con ellos se ha logrado un mejor control clínico y cumplimiento de las prescripciones, mejorando la calidad de vida de estos. Sin embargo, presentan efectos secundarios a largo plazo, que se han convertido en los últimos años en las principales causas de mortalidad en estos pacientes: contribuyen en el desarrollo de enfermedad cardiovascular y alteraciones endocrino – metabólicas. <sup>4</sup>

Los antipsicóticos de segunda generación actúan por un lado bloqueando los receptores histaminérgicos H1 en los centros del hambre en el hipotálamo y los serotoninérgicos 5-HT<sub>2C</sub> por otro, dando lugar al aumento de apetito y por tanto de peso. Los fármacos que producen un mayor antagonismo en estos receptores son los que más aumento de peso provocan, entre ellos: clozapina, olanzapina, risperidona y quetiapina.

Se insiste en mejorar el estado de salud física de los pacientes, mediante medidas de promoción de la salud y preventivas, fomentándose el control de una serie de parámetros, tanto analíticos como somáticos, con el fin de detectar posibles alteraciones precozmente, sobre todo aquellas debidas a la propia enfermedad así como al tratamiento farmacológico, como son las patologías cardiovasculares y el síndrome metabólico. <sup>4,9</sup>

## **2.2.- Síndrome metabólico**

El síndrome metabólico es una entidad clínica heterogénea, representada por la concurrencia de factores de riesgo metabólico relacionados entre sí, que promueven

directamente el desarrollo de diabetes tipo II y enfermedad cardiovascular, así como otros trastornos. Está determinado genéticamente, y condicionado por factores ambientales, aparece con amplias variaciones fenotípicas en personas con una predisposición endógena.

Los factores de riesgo principales son la obesidad abdominal, la hipertensión, la dislipemia y la resistencia a insulina. Recientemente, también otros mecanismos como la disfunción endotelial, la actividad inflamatoria y el stress se han reconocido como factores importantes.<sup>9, 13</sup>

En la década de 1920, comenzaron a cobrar importancia la relación existente entre las anomalías metabólicas lipídicas y de la glucosa, así como la resistencia a insulina, obesidad, hipertensión y morbilidad de origen ateroscleróticos. Siendo el año 1998 cuando la OMS introduce el término “síndrome metabólico”.

La incidencia y prevalencia del síndrome metabólico se ha incrementado en las últimas décadas, lo que avala su relevancia epidemiológica.<sup>2</sup>

Dependiendo del país, la prevalencia de síndrome metabólico varía, hecho atribuible en gran parte, a la dieta y estilo de vida diferentes. En el mundo desarrollado, las tasas son muy altas. En EE.UU. estimaciones recientes muestran un 32,3% en personas mayores de 20 años, y en Reino Unido alrededor de un 34,4% en individuos entre los 40 y 70 años de edad.<sup>14</sup>

Se caracteriza por una serie de alteraciones clínicas y de parámetros analíticos, que elevan el riesgo de patología cardiovascular (cardiopatías, infarto de miocardio e ictus) y diabetes tipo II. La fisiopatología de este síndrome es desconocida, pero se sabe que la adiposidad central y la resistencia insulínica están relacionadas con su desarrollo.

Existen diferentes **definiciones de síndrome metabólico** (tabla 1); las que más frecuentemente se utilizan son las propuestas por las siguientes asociaciones: la *International Diabetes Foundation* (IDF), el *National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III* (ATPIII) y *Adult Treatment Panel* propuesta por la *American Heart Association* (ATPIII A).<sup>2, 5, 13, 15, 16, 17</sup>

**La ATPIII** define el síndrome metabólico como la presencia de 3 de los siguientes criterios:

- Circunferencia de la cintura  $\geq 102$  cm en varones y  $\geq 88$  cm en mujeres.
- Concentración plasmática de triglicéridos  $\geq 150$  mg/dl o realizar tratamiento para hipertrigliceridemia.
- Concentración de colesterol unido a lipoproteínas de alta densidad (colesterol HDL) en sangre  $< 40$  mg/dl en varones o  $< 50$  mg/dl en mujeres, o realizar tratamiento específico.
- Presión arterial  $\geq 130/85$  mmHg o realizar tratamiento para la hipertensión arterial.
- Concentración de glucosa en ayunas  $\geq 100$  mg/dl o realizar tratamiento para la hiperglucemia.

La **IDF** define el síndrome metabólico como un aumento de la circunferencia de la cintura ( $\geq 94$  cm en varones y  $\geq 80$  cm en mujeres) más de 2 de los siguientes criterios:

- Triglicéridos  $\geq 150$  mg/dl o realizar tratamiento para la hipertrigliceridemia.
- Concentración de colesterol HDL en sangre  $< 40$  mg/dl en varones o  $< 50$  mg/dl en mujeres, o realizar tratamiento específico.
- Presión arterial  $\geq 130/85$  mmHg o realizar tratamiento para la hipertensión arterial.
- Concentración de glucosa en ayunas  $\geq 100$  mg/dl o diagnóstico de diabetes mellitus tipo 2.

Tabla 1: **Criterios del síndrome metabólico según diferentes organismos (adaptado de Grundy et al. 2005 y Franch-Pato 2015)** <sup>4, 13</sup>

Medida clínica	WHO (1998)	EGIR (1999)	ATP III (2001)	AACE (2003)	IDF (2005)	AHA/NHLBI (2005)
<b>Resistencia Insulínica</b>	Intolerancia a la glucosa, DM tipo II, glucosa en ayunas alterada con resistencia a la insulina y <b>al menos dos de los siguientes criterios</b>	Insulina plasmática $>75\%$ <b>más dos de los siguientes:</b>	<b>Ninguno, pero al menos 3 de los 5 siguientes</b>	Intolerancia a la glucosa o glucosa en ayunas alterada <b>más uno de los siguientes</b>	<b>Ninguno</b>	<b>Ninguno, pero al menos 3 de los 5 siguientes:</b>
<b>Peso</b>	Proporción cintura/cadera $>0,90$ en varones o $>0,85$ en mujeres y/o IMC $>30$ Kg/m <sup>2</sup>	Perímetro abdominal $\geq 94$ cm en varones o $\geq 80$ cm en mujeres	<b>Perímetro abdominal <math>\geq 102</math>cm en varones o <math>\geq 88</math>cm en mujeres</b>	IMC $\geq 25$ Kg/m <sup>2</sup>	<b>Aumento de perímetro abdominal (según población) más 2 de los siguientes:</b>	<b>Perímetro abdominal <math>\geq 102</math>cm en varones o <math>\geq 88</math>cm en mujeres</b>
<b>Lípidos</b>	Triglicéridos $\geq 150$ mg/dl y/o HDL $< 35$ mg/dl en varones y $< 39$ mg/dl en mujeres	Triglicéridos $\geq 150$ mg/dl y/o HDL $< 39$ mg/dl en varones o mujeres	<b>Triglicéridos <math>\geq 150</math> mg/dl HDL <math>&lt; 40</math> mg/dl en varones o <math>&lt; 50</math> mg/dl en mujeres</b>	Triglicéridos $\geq 150$ mg/dl y HDL $< 40$ mg/dl en varones o $< 50$ mg/dl en mujeres	<b>Triglicéridos <math>\geq 150</math> mg/dl HDL <math>&lt; 40</math> mg/dl en varones o <math>&lt; 50</math> mg/dl en mujeres</b>	<b>Triglicéridos <math>\geq 150</math> mg/dl o tratamiento HDL <math>&lt; 40</math> mg/dl en varones o <math>&lt; 50</math> mg/dl en mujeres o tratamiento</b>
<b>Tensión Arterial</b>	$\geq 140/90$ mmHg	$\geq 140/90$ mmHg o hipertensión radiológica	<b><math>\geq 130/85</math> mmHg</b>	$\geq 130/85$ mmHg	<b><math>\geq 130/85</math> mmHg o hipertensión radiológica</b>	<b><math>\geq 130/85</math> mmHg o tratamiento</b>
<b>Glucosa</b>	Intolerancia a la glucosa, DM tipo II, glucosa en ayunas alterada	Intolerancia a la glucosa, glucosa en ayunas alterada (no diabetes)	<b>Glucosa <math>\geq 110</math> mg/dl (incluye diabetes)</b>	Intolerancia a la glucosa, glucosa en ayunas alterada (no diabetes)	<b>Glucosa <math>\geq 100</math> mg/dl (incluye diabetes)</b>	<b>Glucosa <math>\geq 100</math> mg/dl o tratamiento</b>
<b>Otros</b>	Microalbuminuria			Otros tipos de resistencia insulínica		

Las definiciones propuestas en los últimos años, tienen muchos criterios en común: obesidad, resistencia insulínica, dislipemia e hipertensión. Pero, otros componentes difieren, como la microalbuminuria, que exclusivamente es recogida por los criterios de la OMS. También existen diferencias en los puntos de corte.

La presencia de este síndrome metabólico, se relaciona con un aumento de riesgo de mortalidad de origen cardiovascular. <sup>4</sup>

### 2.3.- Síndrome metabólico y esquizofrenia

Se ha comprobado que la prevalencia de síndrome metabólico en los pacientes esquizofrénicos es mayor en comparación con la población general.

Se ha previsto que aproximadamente el 50% de los esquizofrénicos puede que desarrollen síndrome metabólico

Al haberse descrito con mayor frecuencia alteraciones metabólicas en familiares de primer grado de pacientes con esquizofrenia, cabe plantearse la existencia de un origen genético común entre esquizofrenia y alteraciones metabólicas. Considerando esta hipótesis se han realizado estudios en personas con un **primer episodio psicótico** que aún no habían recibido tratamiento antipsicótico, concluyendo que existe mayor frecuencia de alteraciones metabólicas y de parámetros como el peso, la distribución de la grasa visceral y el perfil glucémico, pese a que estos resultados no han sido confirmados por todos los autores.

En la esquizofrenia la **diabetes** parece estar presente en muchos casos antes del diagnóstico y al inicio del tratamiento con fármacos, apareciendo antecedentes familiares de diabetes mellitus tipo 2 hasta en un 30% de los esquizofrénicos. También puede encontrarse una resistencia precoz a la insulina relacionada con un aumento de la grasa visceral vista en estos pacientes. <sup>4</sup>

Debo apuntar resultados opuestos en la literatura publicada. En un ensayo clínico, en el que se estudió los principales efectos adversos del tratamiento antipsicótico en pacientes con PEP nunca tratados previamente, Pérez Iglesias et al. <sup>18</sup> concluyen que la glucemia en ayunas y la concentración de insulina a nivel basal, no apoyan la hipótesis de que la esquizofrenia esté asociada con una alteración subyacente en el metabolismo de la glucosa.

Se ha encontrado un aumento de la IL-6 en esquizofrenia, que puede ser un marcador más sensible de la inflamación asociada con riesgo de desarrollo de diabetes y esto apoya la conclusión de que antes del tratamiento antipsicótico, personas con esquizofrenia tienen mayor riesgo de la misma.

En pacientes que no sufren de diabetes pero que experimentan un cuadro psicótico, se ha visto que los niveles de glucosa e insulina son mayores y la sensibilidad a la insulina es menor. Las causas de la asociación de la diabetes y esquizofrenia son complejas pero se pueden señalar factores biológicos (hiperactividad del eje hipotálamo-hipófisis-adrenal, hiperactividad simpática, supresión de la hormona de crecimiento).

Parecen contribuir al riesgo de patología cardiovascular los **factores asociados a la propia enfermedad psiquiátrica**, como el incremento del depósito de grasa intraabdominal, que llevan al hiperinsulinismo, diabetes e hipertensión.

Se ha demostrado que el SMet representa un factor que incrementa dos veces el riesgo cardiovascular, independientemente de la diabetes. <sup>19</sup>

Se han propuesto muchos **mecanismos** probables, que contribuyan **en la desregulación metabólica observada en pacientes con esquizofrenia**. La mayoría de las investigaciones sobre estos probables mecanismos han sido realizadas en pacientes tratados con antipsicóticos, una causa conocida de la desregulación metabólica.

El mecanismo más común propuesto para la desregulación metabólica inducida por la esquizofrenia es la **disfunción del eje hipotálamo-hipofisario**. Se ha sugerido que, en respuesta al estrés psicológico, la liberación por el hipotálamo de CRF al sistema porta hipofisario, que actúa sobre la hipófisis anterior para desencadenar la liberación de ACTH, que estimula la producción de glucocorticoides, conduce al trastorno metabólico. La hipercortisolemia crónica precipitaría una obesidad central y trastornos lipídicos y glucémicos. De hecho se han demostrado niveles de cortisol elevados en pacientes con primer episodio de esquizofrenia. Además su hipersecreción persistente (por estrés prolongado o reiterado) reduce la plasticidad de las sinapsis, favoreciendo la aparición de depresión mayor.

El proceso exacto que precipita la desregulación hipotalámica por ese estrés psicológico aún se desconoce.

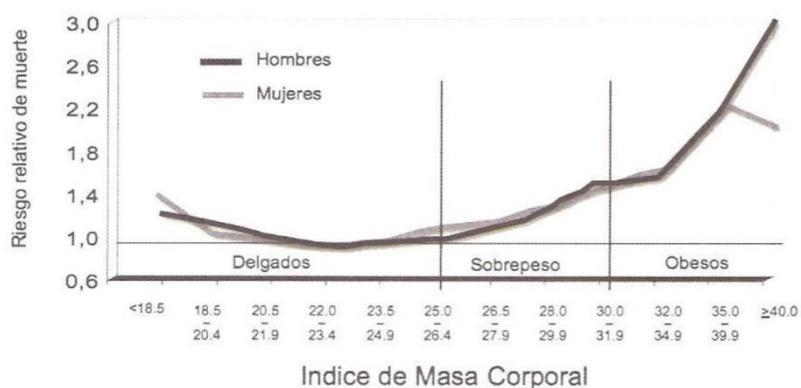
El **exceso de activación del sistema nervioso simpático**, inducida por el exceso de insulina circulante que no se une a su receptor (resistencia), y por el aumento de péptidos como la leptina, hace que se active el sistema renina-angiotensina, dando lugar a un aumento de la retención de sodio. El aumento del tono vascular, la alteración de los péptidos secretados por el tejido adiposo y el exceso de retención de sodio por el riñón desembocan en hipertensión arterial (HTA) propia del paciente obeso con síndrome metabólico.<sup>14, 20</sup>

Metabólicamente, el exceso de acción de las catecolaminas tiene muchas similitudes con la supuesta desregulación inducida del cortisol.

La **obesidad y sobrepeso** aparecen en pacientes con enfermedad mental grave en una proporción entre dos y tres veces superior a la población general, sobre todo obesidad de predominio abdominal.

En la población norteamericana, se describe 40% a 60% de obesidad en pacientes esquizofrénicos, el doble de la población general.

Diferentes estudios epidemiológicos han demostrado una asociación consistente entre obesidad y mortalidad cardiovascular, tal y como se refleja en la imagen tomada de Martin-Jadraque et al. 2.008<sup>4, 19, 21</sup>



A partir de la talla y el peso se calcula la obesidad, mediante el cálculo del índice de masa corporal (IMC). De acuerdo con esta fórmula los individuos pueden clasificarse en bajo peso (IMC<18.5), normopeso (IMC 18.5-24.9), sobrepeso (IMC 25-29.9) y obesidad (IMC≥30), la cual se subdivide a su vez en tres categorías: obesidad grado I (IMC 30-34.9), obesidad grado II (IMC 35-39.9) y obesidad grado III o mórbida (IMC≥40).

Los sujetos que acumulan más grasa en territorio abdominal son los que presentan mayores factores de riesgo cardiovascular, considerándose valores de circunferencia abdominal >102cm en hombres y >88cm en mujeres como diagnósticos de obesidad abdominal.<sup>4</sup>

Hay estudios que han demostrado que los pacientes esquizofrénicos recién diagnosticados y no tratados presentaban tres veces más grasa intraabdominal y valores de cortisolemia más elevados que en la población general.<sup>19</sup>

En pacientes con esquizofrenia las **alteraciones lipídicas** son frecuentes, se presentan en un 68% de los casos, se relacionan con aumento de peso, tratamiento con antipsicóticos atípicos y presentan un patrón de dislipemia con aumento de triglicéridos y disminución del colesterol HDL<sup>19</sup>. La hipertrigliceridemia también se ha asociado con la resistencia a la insulina.<sup>22</sup>

La obesidad de los pacientes con síndrome metabólico es el componente que mayor relación tiene con el desarrollo de HTA.

En el desarrollo de la **HTA** se ven implicados entre otros, factores genéticos, una hiperactividad del sistema nervioso simpático, la disfunción endotelial y problemas hormonales (alteraciones en el sistema renina-angiotensina-aldosterona, secreción adiposa, etc.), además de las influencias relacionadas con el estilo de vida (dieta y sedentarismo).

El tejido adiposo libera una gran cantidad de ácidos grasos en situación de síndrome metabólico. En el hígado, estos ácidos grasos libres, producen un aumento en la liberación de glucosa, triglicéridos y VLDL, además hay una **reducción en el colesterol HDL** y un aumento en la cantidad de LDL. Los ácidos grasos libres reducen también la sensibilidad a la insulina en el músculo mediante la inhibición de la captación de glucosa mediada por insulina.

El aumento de glucosa circulante y los ácidos grasos libres incrementan la secreción pancreática de insulina, dando lugar a una hiperinsulinemia.

Adipocitos y monocitos derivados de macrófagos, junto a una gran variedad de células en el tejido adiposo, producen un aumento de la secreción de IL6 y TNF- $\alpha$ , lo que da lugar a una mayor resistencia a la insulina, y un aumento de lípidos, que contribuyen al incremento en la circulación de ácidos grasos libres. La IL6 y otras citoquinas también se ven aumentadas en la circulación y aumentan la producción hepática de glucosa, de VLDL y la resistencia a la insulina en el músculo. Las citoquinas y los ácidos grasos libres también incrementan la producción de fibrinógeno y PAI-1 (inhibidor del activador tisular del plasminógeno) por el hígado, que complementa la producción de

PAI-1 por el tejido adiposo. Esto produce un estado protrombótico. La reducción en la producción de la adiponectina, que es antiinflamatoria y sensibilizante de la insulina puede contribuir a un estado proinflamatorio.<sup>20</sup>

**Citocinas** como IL-1 e IL-6, se ha observado que están elevadas en la esquizofrenia. Algunos grupos han propuesto que un estado proinflamatorio puede representar un mecanismo patogénico común, las citocinas serían capaces de alterar el metabolismo cerebral y predisponer a la aparición de esquizofrenia, y a nivel sistémico causarían un trastorno metabólico.

Recientemente, ha habido un interés en varias **adipocinas**, como la leptina, adiponectina, y la RBP4. En este punto, sin embargo, el grado en que estos se pueden atribuir a mecanismos patogénicos de la esquizofrenia o reacciones al tratamiento antipsicótico no se ha demostrado.

También es aceptado, que las consecuencias en el **estilo de vida** derivadas de la esquizofrenia, pueden contribuir al desarrollo de SMet y de riesgo cardiovascular. En concreto, el tabaquismo es más frecuente en los pacientes con esquizofrenia, y la dieta poco saludable, así como, la vida sedentaria, también se relaciona con estos pacientes.

Por otra parte, se ha observado que los factores de riesgo de enfermedad cardiovascular son menores en pacientes con esquizofrenia en los países en desarrollo, que en los países desarrollados, lo que puede ser una consecuencia de diferencias en la dieta, y en particular, debido a que tiene una alta proporción de grasa poliinsaturada y baja ingesta de azúcar.<sup>14</sup>



Figura 2. Etiopatogenia del síndrome metabólico en la esquizofrenia, resumen de mecanismos propuestos (adaptado de Reddy et al. 2013).<sup>14</sup>

La importancia y relevancia clínica del síndrome metabólico radica en su relación con un elevado riesgo de enfermedad cardiovascular y diabetes, pues la mortalidad aumenta 2-4 veces respecto a los sujetos que no la sufren.

#### **2.4.- Síndrome metabólico y primer episodio psicótico**

La aparición violenta, por primera vez en la vida, de un episodio de síntomas psicóticos se conoce como primer episodio psicótico (PEP). Es un cuadro de tipo sindrómico que se aclara, en cuanto a un **diagnóstico específico**, sólo después de seguir la evolución clínica. Un buen porcentaje de los casos reciben, con el tiempo el diagnóstico de **esquizofrenia**. En cambio para otro grupo de pacientes, el PEP es el único episodio psicótico en su vida y no se acompaña de repercusiones en el funcionamiento psicosocial ni en la calidad de vida.

Según los **criterios del DSM-V**, si los síntomas duran menos de un mes el diagnóstico es trastorno psicótico breve, entre un mes y seis meses: trastorno esquizofreniforme, **más de seis meses: esquizofrenia**. La duración no es el único criterio para determinar el pronóstico de la enfermedad, ya que la remisión de los síntomas en menos de un mes, no siempre significa ausencia de recaídas.

Se dispone de pocas evidencias sobre los factores que modifican el curso del PEP, especialmente en lo relacionado con el efecto específico sobre el desenlace en esquizofrenia que tiene cada uno de ellos. El campo de investigación en intervenciones tempranas en psicosis es joven, especialmente cuando se buscan **factores que mejoren el resultado** después de que el primer episodio psicótico se ha presentado. Se ha planteado que el tiempo de psicosis no tratada, la adaptación premórbida, el predominio de síntomas negativos, el consumo comórbido de sustancias psicoactivas y las condiciones psicosociales, especialmente la pobreza, se destacan como los más importantes en la determinación del pronóstico.<sup>23</sup>

Se conoce que en los tres o cuatro años previos a la aparición del PEP se presentan una serie de síntomas psicológicos poco específicos y/o hay un declive en ciertas áreas del funcionamiento del individuo. A este conjunto de manifestaciones se le denomina pródromos. Los **síntomas prodrómicos** más conocidos son el afecto depresivo, el aislamiento social, la disminución de la concentración y motivación, las alteraciones del sueño y la suspicacia.

Los síntomas negativos parecen estar relacionados con un curso menos favorable de la enfermedad independientemente de la severidad de los síntomas positivos. Una vez establecido el episodio, la presencia temprana de síntomas negativos que no responden al tratamiento se relaciona con el diagnóstico de esquizofrenia y con un pobre resultado en términos de funcionalidad y calidad de vida.

Los pacientes con trastornos psiquiátricos presentan una elevada frecuencia de tabaquismo, sobrepeso u obesidad y dislipemia, que constituyen factores de riesgo para una mayor morbimortalidad. Estos factores de riesgo se asocian a su vez a situaciones de tipo socioeconómico como es la falta de empleo, la dificultad para acceder a un servicio médico especializado, el estigma social, la deficiente o nula

apoyo familiar y la falta de información. Contribuyendo todo ello al desarrollo de síndrome metabólico y patología cardiovascular.<sup>23</sup>

En pacientes con un primer episodio psicótico, no necesariamente esquizofrénico, el riesgo metabólico también es alto. Al respecto, Attux et al.<sup>24</sup> establecieron en su estudio la presencia del síndrome en 29.5% de estos pacientes tras de seis meses de seguimiento. En otra investigación, durante el periodo comprendido de 1997 al 2002, se concluyó que existe un riesgo para el desarrollo de trastornos cognitivos, amnesia y demencia en pacientes de la tercera edad portadores de síndrome metabólico, y que además presentan elevado nivel sérico de componentes proinflamatorios.

Las alteraciones metabólicas pueden estar presentes desde el primer episodio esquizofrénico o incrementar su prevalencia en relación con la duración del padecimiento.

Se estima que a los diez años de diagnosticada la enfermedad, la circunferencia abdominal se incrementará y los valores de glucosa serán anormalmente altos en comparación a los valores obtenidos inicialmente. La propuesta de que estos pacientes, previo al desarrollo de síndrome metabólico, presentan un estado hipometabólico se ha establecido con el propósito de explicar la disfunción prefrontal existente en estos sujetos, que es evidente incluso antes de la presencia de las manifestaciones agudas de esta enfermedad mental.<sup>2</sup>

Resultados de múltiples estudios demuestran que pacientes que no han recibido tratamiento antipsicótico previo presentan ya mayor adiposidad visceral, alteraciones en la tolerancia a la glucosa y mayor resistencia a la insulina que los controles sin enfermedad mental, mientras que otros estudios hablan de que pacientes en tratamiento con antipsicóticos presentan un 40% (IC 22%-66%) más de prevalencia de síndrome metabólico que la población general.

Ryan et al.<sup>25</sup> en una revisión del problema, detectaron que en pacientes con un primer brote psicótico antes de iniciar el tratamiento ya se evidenciaba resistencia a la insulina e intolerancia a la glucosa en contraste con los controles sanos.

Estudios de pacientes esquizofrénicos recién diagnosticados y aún sin tratamiento, presentaban 3 veces más grasa abdominal que personas sin la enfermedad. También se han detectado valores de cortisol más elevados.<sup>4</sup>

## **2.5.- Patología cardiovascular y esquizofrenia**

Las enfermedades cardiovasculares (ECV) son la principal causa de muerte en los países más desarrollados, con una prevalencia en los países en desarrollo que aumenta rápidamente. Cada año mueren más personas por ECV que por cualquier otra causa.<sup>26</sup>

Los principales factores de riesgo en cualquier persona que dan lugar a esta patología son: la hipertensión, la obesidad abdominal, dislipemia (elevación de triglicéridos, disminución del HDL), glucosa en ayunas elevada, mala alimentación, consumo de tabaco, drogas, alcohol, inactividad física y el síndrome metabólico. También hay una serie de determinantes subyacentes de las enfermedades crónicas, que son un reflejo

de las principales fuerzas que rigen los cambios sociales, económicos y culturales: la globalización la urbanización, envejecimiento. Otros determinantes como son la pobreza, stress y factores hereditarios.<sup>26,27</sup>

De forma parecida a la esquizofrenia, el síndrome metabólico y las enfermedades cardiovasculares en pacientes con este trastorno psicótico tienen un origen multifactorial, influenciado por múltiples genes y factores ambientales, así como estilo de vida y efectos específicos de la enfermedad y su tratamiento.<sup>28</sup>

En el caso de la esquizofrenia, el trastorno unipolar y bipolar, el exceso de mortalidad por ECV se ha asociado a un incremento de 1 a 5 veces del riesgo relativo de los factores de riesgo modificables como son: la obesidad, el tabaquismo, la diabetes, la hipertensión y la dislipemia, en este grupo de pacientes comparado con la población general.

Un estilo de vida poco saludable, que incluye mala alimentación, tabaquismo, sedentarismo, contribuye a un mayor riesgo de esta patología en esos pacientes.<sup>27</sup>

Además parece existir un efecto directo de la medicación antipsicótica en el desarrollo de diabetes, dislipemia y ganancia de peso. Esto condiciona mayor riesgo de síndrome metabólico, y por lo tanto, mayor riesgo de enfermedad cardiovascular. En pacientes con esquizofrenia crónica, la prevalencia de síndrome metabólico es superior a la de la población general. En el estudio CATIE, un 40,9% de los pacientes con esquizofrenia cumplía criterios de síndrome metabólico, frente a un 23,7% de los controles.

Un factor etiológico de cardiomiopatía, ampliamente aceptado en la literatura, es el uso de clozapina. También se ha observado un incremento del riesgo de arritmias ventriculares, muerte súbita y alargamiento del intervalo QT con el uso de antipsicóticos, lo que supone un marcador predictivo de eventos cardiacos.<sup>28</sup>

Los malos hábitos alimenticios de pacientes con esquizofrenia, guardan relación de manera directa con los síntomas negativos de la enfermedad. Una dieta poco equilibrada, vida sedentaria son los posibles desencadenantes de la obesidad, esta se caracteriza por un aumento anormal de la grasa corporal.

Tal como apunta Rodríguez Quinteros<sup>27</sup>:

‘El riesgo cardiovascular se entiende como la probabilidad que tiene un individuo de presentar enfermedad cardiovascular o coronaria en un periodo de tiempo determinado, comúnmente se fija como lapso de análisis 5 o 10 años. Para pormenorizar este riesgo se identifican situaciones cuya presencia se asocie con una probabilidad aumentada de padecer la enfermedad o los resultados negativos, llamadas factores de riesgo.

Para poder valorar el riesgo cardiovascular global en grandes poblaciones se han confeccionado numerosas fórmulas que utilizan los factores de riesgo con mayor evidencia. La ecuación de Framingham deriva del estudio sobre enfermedades cardiovasculares de Framingham. Ha sido validada y ampliamente usada en distintas poblaciones, para predecir el riesgo de

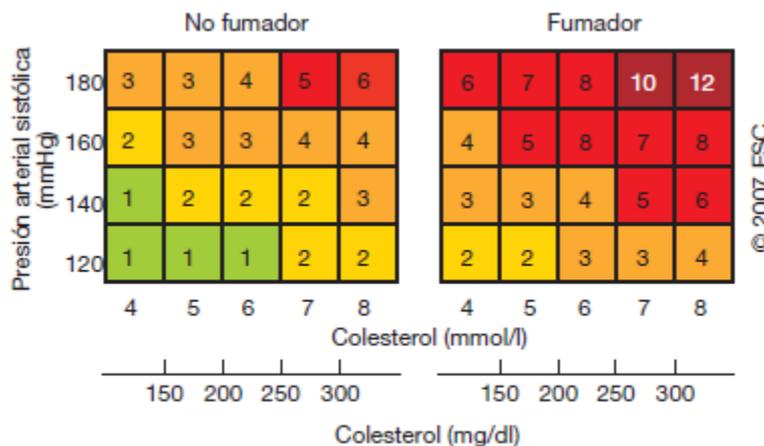
presentar angina de pecho, infarto agudo de miocardio, o muerte de causa cardiaca en un periodo de 10 años. Utiliza datos como la edad, el género, el antecedente de tabaquismo, la presencia de diabetes, los valores de las dos fracciones más importantes de colesterol y la presión arterial. Los cambios en el riesgo cardiovascular se informan expresándose en valores porcentuales. Por ejemplo: Si una persona tiene un riesgo de base de padecer un evento cardiovascular a los 10 Años de un 9% solo por edad y sexo, y se produce un cambio en sus factores de riesgo agregando un 0,8%, se define que el nuevo riesgo corresponde a un 9,8%.

Debemos de tener en cuenta que también se puede calcular el riesgo coronario. El riesgo coronario estima la probabilidad de padecer una cardiopatía isquémica y el riesgo cardiovascular, además, la de una enfermedad isquémica cerebrovascular o de las extremidades inferiores. Una manera fácil de calcular el riesgo cardiovascular a partir del riesgo coronario es multiplicando éste por 1,31.<sup>29</sup>

Para la prevención de la ECV se recomienda el control sistemático de todos los factores de riesgo a los sujetos con ECV, diabetes tipo 2 o diabetes tipo 1 conocida, que presenten microalbuminuria o numerosos factores de riesgo individual.

Datos recientes indican que los pacientes con enfermedad mental grave normalmente son más jóvenes, presentan una presión arterial más elevada y una mayor probabilidad de ser fumadores que los sujetos de las poblaciones utilizadas para calcular los sistemas de puntuación del riesgo cardiovascular, como Framingham o SCORE, por lo que es necesario validar un sistema de puntuación de riesgo para esta población específica de pacientes mentales.

Para garantizar que los pacientes más jóvenes y con un riesgo cardiovascular elevado respecto a otros sujetos de la misma edad no se pierdan la oportunidad de tratamiento, las directrices europeas de prevención de la ECV incluyen un esquema de riesgo relativo en el que el riesgo global se basa en el hábito de fumar, la presión arterial sistólica y el colesterol total (imagen tomada de De Hert et al. 2009).<sup>30</sup>



**Tabla de riesgo relativo.**

En un estudio basado en datos de la tercera encuesta de salud llevada a cabo en Estados Unidos se demuestra que el **síndrome metabólico** está significativamente asociado con infarto de miocardio e ictus (odds ratio [OR] = 2,05 y 2,16) tanto en varones como en mujeres.

## **2.6.- Condicionantes biológicos**

Entre los factores biológicos que afectan al inicio y evolución del síndrome metabólico, y aumento de riesgo cardiovascular, se encuentran:

### **Factores genéticos**

La genética contribuye al síndrome metabólico a través de la tendencia heredada de algunas personas a desarrollar resistencia a la insulina, diabetes, obesidad, presión arterial alta, o niveles de colesterol anormales. Estas condiciones ocurren más frecuentemente en algunas familias.

En el desarrollo de SMet hay factores genéticos predisponentes que se ven potenciados por factores adquiridos, como el exceso de grasa corporal y la escasez de actividad física.

La genética del síndrome metabólico es compleja. En una revisión reciente se recogieron 44 *loci* asociados con la obesidad en estudios genómicos y de ligamiento. Las regiones 3p, 15p y 18q están relacionadas con la obesidad y la diabetes. También la región 7q, donde se localiza el gen de la leptina, parece asociarse con la hiperinsulinemia, la hipertensión y la obesidad.<sup>31</sup>

### **Edad**

De forma paralela al aumento de la prevalencia de la obesidad con la edad, hay un aumento de prevalencia del síndrome metabólico.

### **Sexo**

No parece ser un factor demasiado influyente, ya que en la mayoría de los estudios la prevalencia de SMet en ambos sexos es similar. Pero dado que estudios recientes indican una incidencia de esquizofrenia en varones, esto implica que se aprecie una ligera tendencia a encontrar estudios donde se asocie más síndrome metabólico a varones.

La mortalidad por enfermedad coronaria es de 2 a 5 veces mayor para los hombres que para las mujeres. En contraste, la mortalidad por enfermedad cerebrovascular es similar entre hombres y mujeres por rango de edad.<sup>29</sup>

### **Alimentación y actividad física**

El estilo de vida contribuye al desarrollo del síndrome metabólico porque las personas que no hacen ejercicio tienen un riesgo mayor de llegar a tener sobrepeso o ser obesos. Las personas que no hacen ejercicio a menudo tienen el colesterol más elevado.

La alimentación alta en hidratos de carbono o azúcares puede contribuir al desarrollo de resistencia a insulina. Su selección de alimentos también puede afectar sus niveles de colesterol. La alimentación es también un factor importante en la presión sanguínea elevada.

### **Tratamiento antipsicótico**

El tratamiento con antipsicóticos puede producir o agravar: aumento de peso, obesidad, diabetes mellitus y dislipemia.

La clozapina y olanzapina son los antipsicóticos atípicos que se han asociado a un mayor riesgo de obesidad, diabetes mellitus y dislipemia; la risperidona y quetiapina ejercen efectos intermedios; la ziprasidona y el aripiprazol tienen un efecto metabólico más favorable.<sup>15</sup>

El aumento de peso asociado al tratamiento antipsicótico suele ser mayor en las siguientes circunstancias: menor índice de peso corporal al inicio del tratamiento, edad más joven y mejor respuesta terapéutica.

Los principales mecanismos del aumento de peso están probablemente relacionados con la alta afinidad de estos fármacos para algunos de los receptores implicados en el control de peso, principalmente H1.

Los mecanismos inductores de la diabetes mellitus pueden ser: aumento del apetito sin aumento del gasto energético, el efecto directo inhibitor de la insulina sobre la célula beta pancreática, la disminución de la sensibilidad a la insulina o la estimulación de la secreción de leptina.

La dislipemia puede deberse al aumento de peso, pero puede presentarse sin que haya aumento de éste.

### **Consumo de tóxicos.**

Las dependencias de alcohol, cannabis y psicoestimulantes, especialmente de cafeína, son las más frecuentemente observadas en pacientes con esquizofrenia, seguido de las anfetaminas, la cocaína y la heroína. Así, la prevalencia del abuso de alcohol a lo largo de la vida en personas con esquizofrenia es del 33%, es decir, 3.3 veces mayor que la de la población general, mientras que la prevalencia del trastorno de abuso de sustancias ilegales a lo largo de la vida es del 60%, es decir, 13 veces mayor que la población general.

Desde el punto de vista etiopatogénico, la existencia de la comorbilidad plantea la duda de si un trastorno es o no consecuencia del otro, ya que el uso de sustancias suele preceder al inicio de la esquizofrenia, y por ello podría considerarse, bien como una causa, o bien como un factor precipitante.<sup>4</sup>

### **Tabaquismo**

La mayoría de los pacientes esquizofrénicos consume tabaco, y un tercio de ellos fuma más de 30 cigarrillos al día. La retirada brusca del tabaco puede desencadenar síntomas de ansiedad o aumento de peso. Es difícil que los pacientes reduzcan el consumo de cigarrillos porque a menudo fumar es uno de sus hábitos preferidos.<sup>19</sup>

El Framingham Study y el Albany Cardiovascular Health Center Study demostraron que los fumadores presentaban un aumento del riesgo de infarto de miocardio o muerte súbita, y el riesgo estaba relacionado con el número de cigarrillos consumidos al día.

La incidencia de infarto de miocardio es de seis veces más en mujeres y el triple en los hombres que fuman por lo menos 20 cigarrillos por el día, comparado con los que nunca fumaron.

### **3.- Objetivos**

1. Qué prevalencia de síndrome metabólico tienen los pacientes con un primer episodio psicótico.
2. Identificar posibles alteraciones cardio-metabólicas que funcionen como variables predictivas en un primer episodio psicótico.
3. Aportar datos que ayuden a un mejor manejo de estos pacientes con esquizofrenia, y de esta forma evitar un aumento del riesgo cardiovascular.

### **4.- Métodos**

#### **4.1.- Criterios de inclusión y exclusión**

Se llevó a cabo una revisión sistemática de acuerdo con la norma de los Apartados de Notificación Preferidos para los Análisis y Metaanálisis Sistemáticos (PRISMA)<sup>32, 33</sup>. Se enfocó en pacientes con diagnóstico de primer episodio psicótico (PEP), con una media de edad comprendida entre los 16 y 45 años, independientemente del ámbito clínico (ambulatorio, hospitalizado o mixto).

Los criterios de inclusión fueron los siguientes: estudios con pacientes que han sufrido un PEP que cumple los criterios del DSM-IV<sup>34</sup> para un trastorno psicótico breve, trastorno esquizofreniforme, esquizofrenia o trastorno esquizoafectivo o criterios de la ICD-10<sup>12</sup>, media de edad comprendida entre 16 y 45 años, menos de 6 meses de tratamiento antipsicótico o sin tratamiento previo. Estudios que analicen alteraciones metabólicas en general y diagnóstico de síndrome metabólico (SMet) según los criterios ATP-III<sup>13</sup>, ATP-III-A<sup>13</sup> o de la IDF<sup>16</sup>, y/o estudios que recojan datos de factores de riesgo cardiovascular incluidos en el estudio Framingham. Se incluyeron estudios transversales, estudios de casos y controles, estudios de cohortes prospectivas, estudios aleatorizados doble ciego, publicados entre el año 2001 y el 2016 y únicamente escritos en inglés.

Se excluyeron: estudios limitados a pacientes con esquizofrenia crónica, estudios en niños y adolescentes y aquellos que incluyen pacientes con enfermedades sistémicas y metabólicas.

#### **4.2.- Criterios de búsqueda y evaluación**

Se realizó una búsqueda sistemática de los artículos más relevantes, publicados entre el 1 de enero de 2001 y el 27 de abril de 2016, en la base de datos “PubMed” y listas de bibliografía de los artículos obtenidos. Última búsqueda 27 de abril de 2016.

Las siguientes palabras claves: “FIRST EPISODE” y “SCHIZOPHRENIA” se combinaron en sus múltiples posibilidades con “METABOLIC SYNDROME” y/o “CARDIOVASCULAR RISK”, obteniéndose 55 referencias (tras excluir duplicados). Mediante la revisión de la bibliografía de los artículos obtenidos, se seleccionaron 15 estudios más, atendiendo al título y año de publicación.

#### **5.- Resultados y discusión**

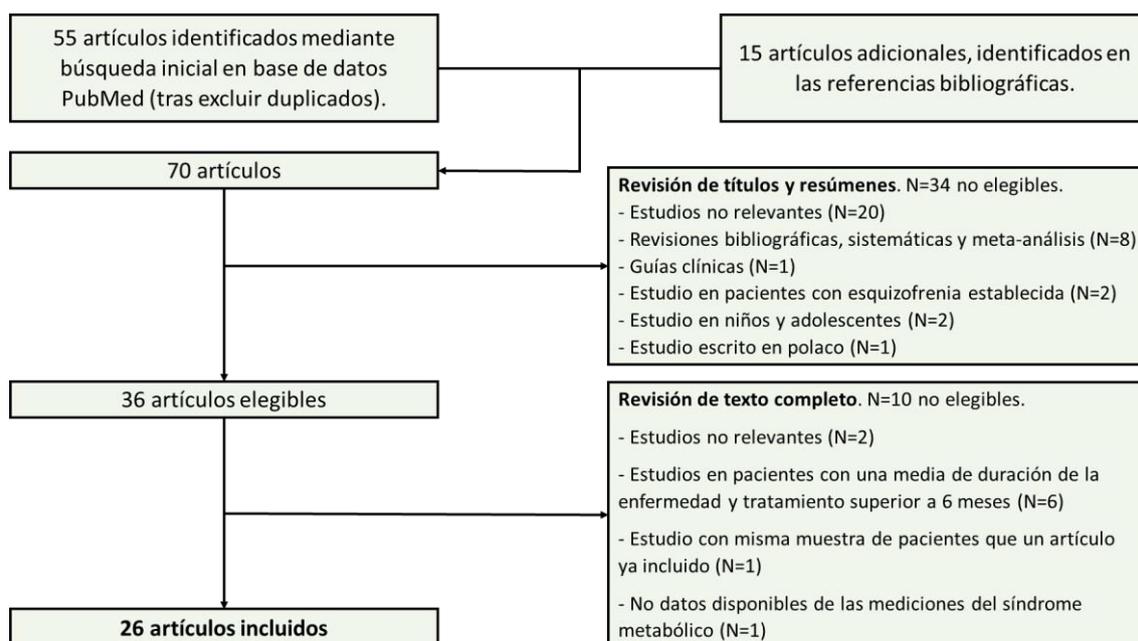
Este estudio generó 70 artículos potenciales, que se sometieron a una revisión de títulos y resúmenes. 34 artículos no cumplían criterios de elegibilidad: 20 estudios no fueron relevantes, ya que no evaluaban síndrome metabólico (SMet), parámetros de riesgo cardiovascular o alteraciones metabólicas. 9 estudios fueron descartados ya que se trataba de revisiones bibliográficas, sistemáticas y meta-análisis, y una guía clínica. 2 artículos incluían pacientes con esquizofrenia establecida, 2 estudios se centraron en niños y adolescentes, y por último se descarta 1 estudio escrito en polaco.

Posteriormente se revisó el texto completo de 36 artículos elegibles por título y resumen, de los cuales 10 no fueron incluidos. 2 estudios no relevantes: uno evalúa la respuesta a las dos horas de una sobrecarga oral de glucosa en pacientes con primer episodio de esquizofrenia; el segundo busca evaluar diferentes procesos metabólicos, como el metabolismo de monoaminas o los procesos de peroxidación lipídica, que se han visto alterados en pacientes con esquizofrenia crónica, y comprobar si hay cambios en pacientes con primer episodio psicótico nunca tratados.

6 estudios utilizaron pacientes con una media de duración de la enfermedad y tratamiento superior a 6 meses, pudiendo incluir pacientes que han recibido tratamiento antipsicótico durante años.

1 estudio se excluyó por utilizar la misma muestra de pacientes de otro artículo ya incluido, y 1 estudio no proporcionaba datos de las mediciones de síndrome metabólico.

Finalmente se incluyeron 26 artículos relevantes <sup>24, 25, 35 – 58</sup>, para el estudio de riesgo cardio-metabólico en pacientes con esquizofrenia. En la figura 3 se presenta el diagrama de flujo del proceso de selección de estudios.



**Figura 3. Proceso de selección de estudios.**

La serie de datos final incluyó 26 estudios ( $n = 3.128$ ; 60,2% varones): 23 en pacientes con diagnóstico de primer episodio psicótico ( $n = 2.937$ ; 62,1% varones), y 3 en pacientes con diagnóstico de esquizofrenia nunca tratados ( $n = 191$ ; 30,4% varones).

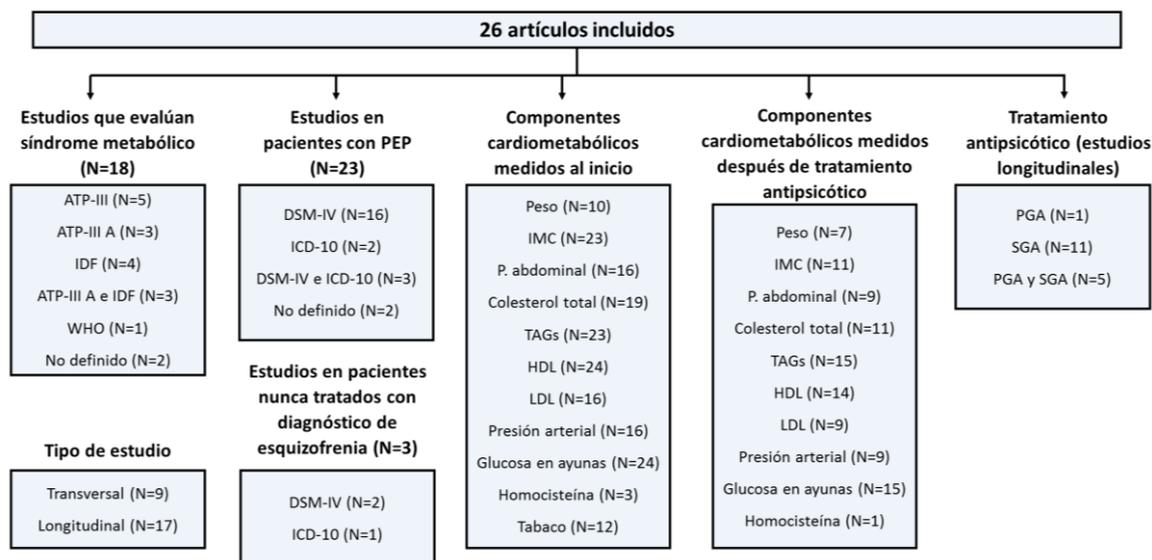
En 17 estudios ( $n = 2.445$ ; 60,7% varones) se evaluó el SMet en el momento de inicio del estudio, que define el momento “0 semanas” de este trabajo. 11 de estos estudios, analizaron el porcentaje de SMet, después de tratamiento antipsicótico, en diferentes tiempos: a las 6 semanas ( $N = 3$ ;  $n = 389$ ; 50,1% varones), a las 12 semanas ( $N = 2$ ;  $n = 124$ ; 16,1% varones), a las 26 semanas ( $N = 2$ ;  $n = 63$ ; 55,5% varones), a las 52 semanas ( $N = 3$ ;  $n = 409$ ; 65,3% varones) y a las 156 semanas ( $N = 1$ ;  $n = 296$ ; 68,6% varones).

Para definir el SMet se utilizaron los criterios ATP-III ( $N = 5$ ), ATP-III A ( $N = 6$ ), IDF ( $N = 7$ ) y WHO ( $N = 1$ ). En dos estudios no se especifica el criterio elegido para el diagnóstico de síndrome metabólico <sup>48, 51</sup>.

Los componentes cardio-metabólicos analizados por la mayoría de los estudios seleccionados, incluyeron: peso, índice de masa corporal (IMC), perímetro abdominal, colesterol total, triglicéridos (TAGs), HDL, LDL, presión arterial, glucosa en ayunas, homocisteína y consumo de tabaco.

El tratamiento antipsicótico que recibieron los pacientes incluidos en los estudios longitudinales ( $N = 17$ ), fue principalmente de segunda generación ( $N = 11$ ). En 5 trabajos recibieron antipsicóticos de primera generación (PGA) y de segunda generación (SGA), y solo en un estudio se utilizó exclusivamente PGA (flupenthixol). <sup>38</sup>

En la figura 4 se especifican los criterios de elegibilidad.

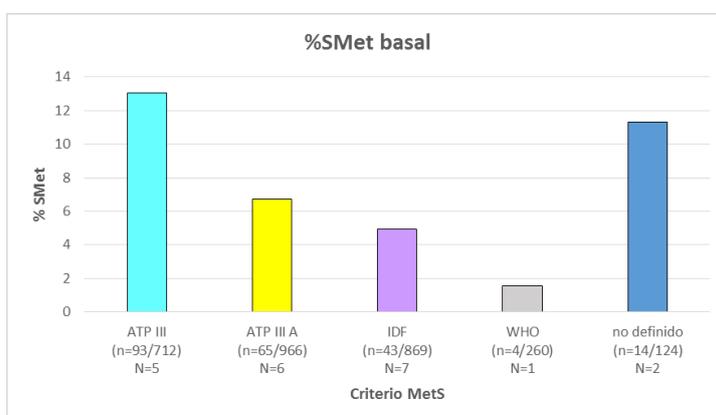


**Figura 4. Criterios de elegibilidad.** ATP-III, Panel de Tratamiento de Adultos III; ATP-III A, Panel de Tratamiento de Adultos Adaptado; IDF, Federación Internacional de Diabetes; WHO, Organización Mundial de la Salud; IMC, índice de masa corporal; P. abdominal, perímetro abdominal; TAGs, triglicéridos; PGA, antipsicóticos de primera generación; SGA, antipsicóticos de segunda generación.

### 5.1.- Síndrome metabólico

Tras el análisis de los estudios que evalúan el SMet a nivel basal, podemos confirmar que el SMet aparece en pacientes con primer episodio psicótico, con una prevalencia aproximada del 7,7% (n = 188/2445; N = 17), si no tenemos en cuenta el criterio utilizado. Resultado similar, a la prevalencia estimada por Mitchell et al.<sup>17</sup> en su metaanálisis, dónde obtienen un 9,9% de prevalencia de SMet entre pacientes con primer episodio.

Podemos observar diferencias al elegir un criterio u otro para definir SMet en estos pacientes. Así, si agrupamos los estudios que utilizan el ATP-III a nivel basal (N = 5), la prevalencia de SMet se aproxima a un 13,0% (n = 93/712); con el criterio ATP-III A observamos un 6,8% (n = 65/966; N = 6); con el criterio IDF se obtiene un 5,0% (n = 43/869; N = 7).



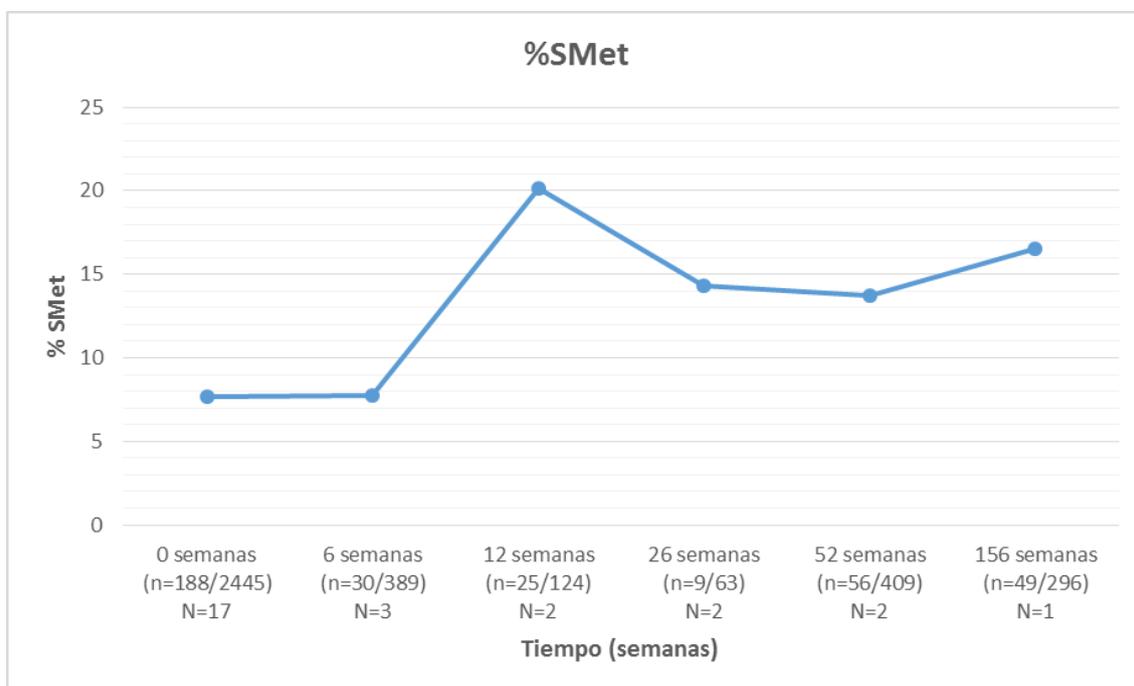
**Figura 5. Porcentaje de síndrome metabólico (SMet) a nivel basal en función del criterio utilizado para su diagnóstico.**

Solo en un artículo (Ou et al. <sup>43</sup>) se utilizó el criterio WHO (este estudio se ha considerado como excepción en los criterios de inclusión) en el que se evidenció una prevalencia del 1,54% (n = 4/260). Finalmente, en los estudios que no especificaron el criterio utilizado para definir SMet, obtenemos un 11,3% (n = 14/124; N = 2), dato muy similar al obtenido con el criterio ATP-III.

Una vez que estos pacientes comienzan con tratamiento antipsicótico, podemos observar como la prevalencia de SMet aumenta con el tiempo, suponiendo este un factor ya muy bien establecido de riesgo metabólico. Si agrupamos los estudios por diferentes tiempos, vemos como a las 6 semanas post-tratamiento el porcentaje de SMet no varía significativamente, siendo de 7,8% (n =30/389; N = 3). A partir de este punto, observamos un incremento considerable, duplicando la cifra anterior al 14,3% a las 26 semanas de tratamiento (n =9/63; N = 2).

Podemos señalar, como se muestra en la gráfica, un pico de 20,2% a las 12 semanas (n = 25/124; N = 2), dato interesante al analizar la muestra con más profundidad, ya que el 83,9% de los sujetos eran mujeres, y en estos estudios no señalan el criterio utilizado para definir SMet (Fernández-Egea et al. <sup>48</sup>; Medved et al. <sup>51</sup>). Aun con estas limitaciones, la tendencia con el tiempo es un aumento del porcentaje de anomalías metabólicas en pacientes con esquizofrenia.

A las 52 semanas de tratamiento se mantiene una cifra de entorno al 14,0% de prevalencia (n = 56/409; N = 2). Por último, un estudio analiza el porcentaje de SMet tras 156 semanas de tratamiento (De Hert et al. <sup>53</sup>), y obtienen una prevalencia de 16,5% (n = 49/296).



**Figura 6. Porcentaje de síndrome metabólico (SMet) a nivel basal y en diferentes tiempos de tratamiento antipsicótico.**

Estos resultados apoyan el ya evidenciado riesgo de síndrome metabólico en pacientes con esquizofrenia, y corroboran el aumento de riesgo cardiovascular visto por muchos autores hasta la fecha, ya que los trastornos metabólicos suponen un incremento considerable de morbi-mortalidad cardiovascular.

De este modo, y dados los hallazgos observados, se puede sugerir, que el riesgo de síndrome metabólico se duplica a partir del año de tratamiento antipsicótico, siguiendo una tendencia ascendente. Nexa de interés, porque se ha visto en el estudio CATIE un aumento de prevalencia de SMet en pacientes con esquizofrenia crónica en comparación con la población normal. Un 40,9% de los pacientes con esquizofrenia crónica cumplía criterios de SMet, en comparación a un 23,7% en sujetos sanos.<sup>28</sup>

De Hert et al.<sup>59</sup> en un estudio transversal evidencian una prevalencia de SMet del 36,7% según criterio ATP-III, en pacientes con esquizofrenia crónica, con una duración de enfermedad de más de 20 años. Un 44,3% utilizando criterio ATP-III A y un 49,4% utilizando criterio IDF. Señalando en este estudio, que las alteraciones metabólicas están presentes en el primer episodio, y aumentan considerablemente con la duración de la enfermedad. Además lo comparan con la población general, teniendo en cuenta edad y sexo, observando mayor prevalencia de SMet y de diabetes en pacientes con esquizofrenia.

A nivel basal, cuatro estudios comparan con controles sanos y los datos son accesibles para SMet. Si calculamos la prevalencia de SMet en los controles a nivel basal, obtenemos una prevalencia del 10,1% (n = 30/297; N = 4).

## **5.2.- Componentes cardio-metabólicos**

Tras el análisis de los 26 artículos, y debido a la heterogeneidad de los datos, no ha sido posible observar la existencia de una variable o variables que se presenten siempre alteradas en el primer episodio, y que puedan predecir el desarrollo de SMet en estos pacientes. Sin embargo, es oportuno comentar resultados individuales destacables.

Algunos de los estudios no apoyan que los pacientes con primer episodio psicótico presenten una alteración metabólica.<sup>47, 50, 54, 55</sup> Incluso, en un estudio comparativo de pacientes con esquizofrenia crónica, que nunca habían recibido anripsicóticos, con controles sanos, se observó una media de índice de masa corporal más baja en pacientes (19,4 Kg/m<sup>2</sup>) que en controles (22,7 Kg/m<sup>2</sup>), y un porcentaje de SMet más bajo en pacientes (3,9%) que en controles sanos (7,8%). La media de edad de los pacientes fue de 45,8 ± 10,7 años. Además, tanto pacientes como controles preferían una dieta vegetariana.<sup>49</sup>

Medved et al.<sup>51</sup> analizan la incidencia de alteraciones metabólicas y de SMet en una muestra de mujeres con esquizofrenia no tratadas previamente, con una media de edad de 31,07 ± 7,86 años, y antes del tratamiento antipsicótico 14 pacientes (15%) cumplía criterios de SMet. En otro estudio, Grover et al.<sup>46</sup> analizan la prevalencia de SMet y de trastornos metabólicos en pacientes con diagnóstico de esquizofrenia nunca tratados (39,1% mujeres), con una media de edad 31,07 ± 12,12 años, y el 10,86% (n = 5) cumplen criterios IDF para SMet. Además, un 30,43% (n = 14) cumplían 2 de 5

criterios para SMet, y un 41,3% (n = 19) cumplía al menos 1 criterio y tenían otro parámetro alterado a parte del perímetro abdominal.

Por otro lado, hay estudios que desvelan alteraciones en estos primeros episodios de esquizofrenia y psicosis. Ryan et al. <sup>25</sup>, analiza la prevalencia de la intolerancia a la glucosa en ayunas en pacientes con primer episodio psicótico nunca tratados, comparando con sujetos sanos. Los pacientes tenían una media de edad de  $33,6 \pm 13,5$  años, 57,7% varones (n = 15). Sus resultados muestran que los pacientes tienen una glucemia, niveles de insulina y cortisol en ayunas más altos que los sujetos sanos.

Fleischhacker et al. <sup>42</sup>, estudian la prevalencia basal de anormalidades metabólicas y los cambios con el tratamiento antipsicótico, en pacientes con primer episodio psicótico con menos de 6 semanas de tratamiento. Los pacientes tenían una media de edad de  $25,6 \pm 5,5$  años en hombres y  $26,5 \pm 5,7$  años en mujeres, 59,8% varones (n = 298). Objetivan una prevalencia de SMet, antes del tratamiento antipsicótico del 6%, y señalan que no es superior a la hallada en la población general de edad similar. Es destacable, que el 58% de los sujetos (n = 289), tenía 1 o más factores de riesgo para SMet, los más frecuentes fueron: un descenso del HDL en un 28,5% de los pacientes, HTA en el 24,2% de los pacientes y triglicéridos aumentados en un 17,7% de sujetos.

Correll et al. <sup>39</sup>, evalúan el riesgo cardiometabólico en pacientes con primer episodio psicótico y menos de 6 meses de tratamiento antipsicótico (límite de tiempo de tratamiento en los criterios de inclusión del presente trabajo), y su relación con la duración de la enfermedad, tratamiento antipsicótico, tipo de antipsicótico, sexo y raza. La media de edad fue de  $23,6 \pm 5$  años, 73,1% varones (n = 288). Obtienen los siguientes resultados tras analizar la muestra: el 48,3% eran obesos o tenían sobrepeso; el 50,8% fumadores; el 56,5% presentaban dislipemia; el 39,9% pre-HTA y 10% HTA; y el 13% cumplía criterios de SMet según el ATP-III. Menos frecuente fue la aparición de prediabetes y diabetes, un 4,0% y un 3,0% de los pacientes lo presentaban respectivamente.

Respecto al metabolismo lipídico, los hombres tenían menores niveles de HDL y triglicéridos elevados. En las mujeres, fue 3 veces más común la presencia de obesidad abdominal (45,6% de mujeres, frente a 14,7% de hombres).

Nyboe et al. <sup>37</sup>, comparan la prevalencia de SMet y las anormalidades metabólicas en pacientes con primer episodio de esquizofrenia con menos de 14 semanas de tratamiento antipsicótico, con controles sanos, para investigar cambios durante el primer año de tratamiento y posibles predictores de SMet. Sus resultados muestran una alta prevalencia de SMet al inicio del estudio (nivel basal), un 10% según criterios IDF, y de anormalidades metabólicas: aumento de perímetro abdominal, triglicéridos altos, HDL bajo y glucosa en ayunas elevada en comparación con los controles sanos. La baja actividad física fue el predictor más significativo y claro de desarrollo de SMet.

Misiak et al. <sup>36</sup>, analizan la asociación entre la historia de trauma infantil y factores de riesgo cardiovascular en pacientes con primer episodio de esquizofrenia. La media de edad de los pacientes fue de 27 años, 56,6% varones (n = 47). Sus resultados indican que la historia de trauma infantil puede estar asociada con un aumento de niveles de

LDL y cifras de tensión arterial en reposo en adultos con primer episodio, independientemente de los efectos de la edad, BMI y tratamiento antipsicótico.

Sobre estos hallazgos, hipotetizan que los mecanismos que unen un stress temprano en la vida con anormalidades cardiometabólicas, pueden provocar una reprogramación del eje hipotálamo – hipófisis – adrenal, una activación del sistema nervioso simpático, y una respuesta proinflamatoria.

Misiak et al. <sup>35</sup>, tratan de averiguar si los polimorfismos funcionales en genes que codifican enzimas implicadas en el metabolismo del carbono, influyen de alguna manera la susceptibilidad a padecer esquizofrenia, y explica los trastornos metabólicos hallados en pacientes con primer episodio psicótico. Comparan pacientes con primer episodio con sujetos sanos, la media de edad de los pacientes fue de  $27,2 \pm 6,5$  años, 55,6% varones (n = 75). Los resultados muestran niveles de HDL significativamente bajos y niveles de homocisteína y triglicéridos significativamente altos en pacientes con primer episodio de esquizofrenia, en comparación con los controles. Además, la coincidencia de hiperhomocisteinemia, folato bajo y HDL bajo tuvo una prevalencia significativamente alta en pacientes con primer episodio. A nivel basal obtuvieron una prevalencia de SMet del 11,8%.

Finalmente, hallaron una asociación entre niveles altos de homocisteína, niveles bajos de vitamina B12 y la presencia de SMet, con una alta severidad de síntomas negativos, por lo que las anormalidades metabólicas en estos pacientes pueden ejercer un impacto clínico importante. No obtuvieron datos que apoyen que la desregulación metabólica esté asociada a una variación genética en el metabolismo del carbono, en pacientes con primer episodio de esquizofrenia.

Estos resultados, apuntan a que no siempre hay una desregulación metabólica al principio del trastorno mental, y sugieren la existencia de algún factor o factores intercurrentes, que promuevan su eclosión. Múltiples hallazgos en estudios, aclaran que el tratamiento antipsicótico es un condicionante clave en el desarrollo de estas alteraciones, además del estilo de vida, stress, hábitos tóxicos y predisposición de estos pacientes. Pero cabe plantearse un origen común, que relacione esquizofrenia y alteraciones metabólicas, y esto promueva un riesgo elevado de morbi-mortalidad cardiovascular.

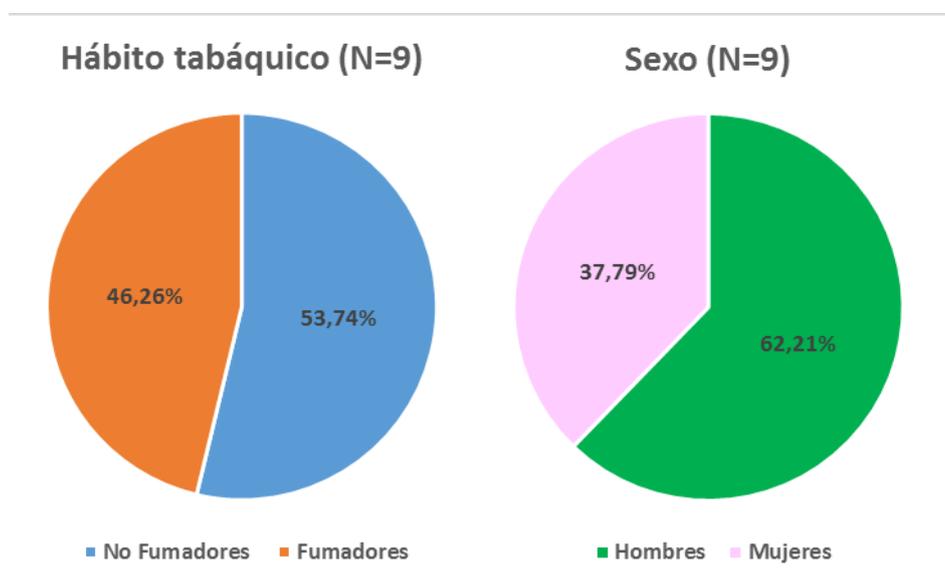
Un estudio muy reciente de Cabrera et al. <sup>60</sup>, describe una asociación entre biomarcadores anti-inflamatorios y función cognitiva relacionados con la clínica psicótica en pacientes con primer episodio psicótico. Una mayor expresión de los mediadores pro-inflamatorios así como una menor de los anti-inflamatorios, se relaciona con una peor ejecución de todos los dominios cognitivos que se evaluaron, en comparación a los controles sanos. Por otro lado, los pacientes con mayores niveles de expresión anti-inflamatoria se asocian a una mejor ejecución en tareas de atención sostenida y función ejecutiva, observándose también una asociación con la clínica psicótica.

Otro estudio reciente de García-Bueno et al. <sup>61</sup>, ha demostrado que un subtipo de receptores de inmunidad innata podría estar implicado en la fisiopatología de la

esquizofrenia. Esto hace plantearse muchas preguntas, aún sin respuesta, con multitud de hipótesis por aclarar.

La expresión de componentes inflamatorios aumentada, en determinados pacientes susceptibles (quizá con un aumento de receptores de inmunidad innata), podría precipitar el inicio del cuadro e incluso influir en el comienzo de una base para la aparición de una desregulación metabólica posterior. Cuyo desenlace, acelerado por un tratamiento antipsicótico, estilo de vida, tabaco, drogas, etc... sería un SMet y mayor mortalidad cardiovascular.

En 9 artículos <sup>37, 39, 41, 46, 47, 51, 55, 57, 58</sup> fue posible obtener datos del número de pacientes fumadores a nivel basal (N = 9; n = 1003; 62,21% varones). El 46,26% de los pacientes eran fumadores, frente a un 53,74% de no fumadores. No fue posible estratificar por sexos, sin embargo es importante señalar que el 62,21% eran varones y un 37,79% eran mujeres.



Un estudio de Bobes et al. <sup>62</sup> realizado en personas con esquizofrenia en tratamiento con antipsicóticos (n = 1704; media de edad 40,2 ± 12,3 años; 61,1% varones; duración media de enfermedad 15,0 ± 10,9 años), concluye que estos pacientes muestran una elevada prevalencia de hábito tabáquico (54,54%), en comparación con la población general por edad y sexo (31,51%).

En nuestro estudio, podemos observar como los pacientes con primer episodio muestran una prevalencia del 42,26%, resultado similar a pacientes con esquizofrenia crónica en tratamiento.

### **5.3.- Tratamiento antipsicótico**

Otra limitación de este estudio fue la imposibilidad de estratificar por grupos de tratamiento y así poder comparar los efectos cardio-metabólicos por tipo de tratamiento. En varios trabajos se utilizan diferentes antipsicóticos, mientras que otros separan por grupos el tratamiento administrado. En un estudio (Attux et al. <sup>24</sup>) no controlan el tratamiento pautado.

Actualmente se conoce el riesgo de alteraciones metabólicas con tratamiento antipsicótico, como se muestra en la tabla siguiente tomada de Aguilar et al. <sup>15</sup>

Antipsicótico	Aumento de peso	Riesgo de diabetes	Alteración del perfil lipídico	SMet
Clozapina	Alto	Alto	Alto	Alto
Olanzapina	Alto	Alto	Alto	Alto
Quetiapina	Moderado	Moderado	Alto	Moderado
Risperidona	Medio	Medio	Medio	Medio
Aripiprazol	Bajo	Bajo	Bajo	Bajo
Ziprasidona	Bajo	Bajo	Bajo	Bajo
Amisulpiride	Bajo	Bajo	Bajo	Bajo

En cuanto a la aparición de alteraciones metabólicas, se han encontrado diferencias entre los distintos antipsicóticos en varios estudios. Relacionado principalmente con alteraciones lipídicas y glucémicas, y aumento de peso. <sup>15</sup>

#### **5.4.- Riesgo cardiovascular**

El tabaquismo, la dislipemia y el sobrepeso son los factores de riesgo cardiovascular más comunes en los pacientes con primer episodio de esquizofrenia. <sup>17</sup>

En la revisión de los estudios realizada, la media de **edad** considerada oscila entre 16 y 45 años; los niveles de **colesterol total** máximos superaban los 180mg/dl; **una PAS** que llega a los 130 mmHg y **una PAD** por debajo de los 82 mmHg. Si calculamos el **riesgo de patología cardiovascular** en pacientes fumadores / no fumadores a los 10 años, el índice resultante es menor del **5% en no fumador** y el de los fumadores se sitúa por encima de dicho porcentual.

Bobes et al. <sup>62</sup> también analizan el riesgo a 10 años de un evento cardiovascular, mediante el método de Framingham, y obtienen un riesgo significativamente alto en fumadores (7,7) respecto a no fumadores (5,3). Concluyendo en este estudio que el cese del hábito tabáquico beneficiaría a estos pacientes, con una reducción del riesgo cardiovascular a 10 años cercano al 90%.

## 6.- Conclusiones

En la elaboración del presente trabajo aparecieron algunas limitaciones que impidieron realizar estudios comparativos de una forma más exhaustiva: una muestra heterogénea, diferente manejo de los criterios de valoración del SMet o falta de un detalle concreto en cuanto a segmentación por sexo y edades.

Resulta común a todos los trabajos una predisposición al SMet en el primer episodio de esquizofrenia.

Analizados de forma aislada se comprueba la existencia de valores por encima de 90 cm de perímetro abdominal en dos trabajos, con una muestra de 419 casos; en 3 trabajos se evidencia unos triglicéridos elevados sobre una muestra de 80 casos, el HDL aparece elevado en 4 de los estudios realizados sobre una muestra de 147 casos y el LDL en un trabajo con una muestra de 18 casos. En otro orden indicar la normalidad de los niveles de glucosa en ayunas; presión arterial sistólica y diastólica. Asimismo el colesterol total sobrepasa el valor de 180 mg/dL en 4 trabajos, con una muestra de 363 casos.

Después de analizar los estudios que evalúan el SMet a nivel basal, confirmamos que el SMet aparece en pacientes con primer episodio psicótico con una prevalencia aproximada del 7.7% ( $n=188/2445$ ;  $N=17$ ), sin tener en cuenta el criterio utilizado. Observándose diferencias al elegir uno u otro criterio a la hora de definir SMet en estos pacientes.

En cuanto estos pacientes empiezan a ser tratados con antipsicóticos, se observa un aumento de la prevalencia del SMet con el tiempo, siendo este un factor ya muy bien establecido de riesgo metabólico.

Esto nos indica que aunque la media ponderada en nuestro estudio no sobrepase los valores que definen el SMet, de forma aislada si se evidencia su existencia en el primer episodio psicótico, pudiendo comprobar que el índice de masa corporal y triglicéridos son variables y se encuentran alterados pero no de forma constante, coincidiendo con los resultados de la mayoría de los trabajos publicados sobre este asunto.

Por último destacar la enorme carga de riesgo cardiovascular en pacientes esquizofrénicos, siendo la morbi-mortalidad cardiovascular aumentada, un hecho ampliamente aceptado.

Los criterios diagnósticos de SMet son fáciles de evaluar por médicos de atención primaria y psiquiatras, y son un predictor útil de riesgo cardiovascular.

La mejora en la atención y supervisión de estos pacientes, como señalan en muchos trabajos, la motivación para que lleven un buen estilo de vida, así como la elección del tratamiento antipsicótico en función del tipo de paciente, deben ser nuestras prioridades desde el primer episodio psicótico.

## **7.- Agradecimientos**

Mi agradecimiento al Catedrático de Psiquiatría de la Universidad de Cantabria: Profesor Doctor D. Benedicto Crespo Facorro, quien no sólo me ha dedicado todo su tiempo disponible, sino que en la dirección de este trabajo, me ha dado tanto apoyo y ánimo como fueron necesarios para concluirlo.

## 8.- Bibliografía

1. Ustun TB, Rehm J, Chatterji S, et al. Multiple-informant ranking of the disabling effects of different health conditions in 14 countries. *The Lancet*. 1999; 354 (9173): 111-15.
2. Joffre Velazquez VM, Garcia Maldonado G, Saldivar González AH, et al. Enfermedad psiquiátrica y síndrome metabólico. Énfasis en el trastorno esquizofrénico. *Rev Med Hosp Gen Mex* 2009; 72 (1): 41-49.
3. World Health Organization (WHO). The World Health Report 2001. Mental Health: New Understanding, New Hope [Monografía en internet]. Suiza: WHO; 2001 [acceso 09/04/2016]. Disponible en: [http://www.who.int/whr/2001/en/whr01\\_en.pdf?ua=1](http://www.who.int/whr/2001/en/whr01_en.pdf?ua=1)
4. Franch Pato CM. *Factores determinantes del riesgo metabólico en el tratamiento con antipsicóticos atípicos* [Tesis doctoral]. Universidad de Valladolid; 2015. Disponible en: <http://uvadoc.uva.es/handle/10324/11783>
5. Cortes Morales B. Metabolic syndrome and second generation antipsychotic agents. *Rev Asoc Esp Neuropsiq* 2011; 31(110):303-320.
6. Fischer BA, Buchanan RW. Schizophrenia: epidemiology and pathogenesis [Monografía en internet]. *Uptodate*, 2016 [acceso 09/05/2016]. Disponible en: <http://www.uptodate.com>
7. Asociación Española de Neuropsiquiatría, Sociedad Española de Psiquiatría, Sociedad Española de Psiquiatría Biológica. Manual del residente en psiquiatría [Monografía en internet]. Madrid; 2009 [acceso 11/04/2016]. Disponible en: <http://www.unioviado.es/psiquiatria/docencia/material/MIR/TOMO%20II%20Residente%20en%20Psiquiatria.pdf>
8. Giráldez Quiroga M. *Síndrome metabólico secundario a antipsicóticos en niños y adolescentes no tratados previamente* [Tesis doctoral]. Universidad Complutense de Madrid; 2013. Disponible en: <http://eprints.ucm.es/22439/1/T34695.pdf>
9. Ringen PA, Engh JA, Birkenaes AB, et al. Increased mortality in schizophrenia due to cardiovascular disease - a non-systematic review of epidemiology, possible causes, and interventions. *Frontiers in Psychiatry* 2014; 5(137).
10. Rojas GP, Poblete AC, Orellana GX, et al. Atypical antipsychotic induced weight gain and metabolic disorders. *Rev Méd Chile* 2009; 137: 106-114.
11. American Psychiatric Association. *Guía de consulta de los criterios diagnósticos del DSM-5*. Arlington, VA, American Psychiatric Association, 2013.
12. World Health Organization. *The ICD-10 classification of mental and behavioural disorders – Diagnostic criteria for research*. Geneva: World Health Organization, 1993.

13. Grundy SM, Cleeman JJ, Daniels SR, et al. Diagnosis and management of the metabolic syndrome. An American Heart Association/National Heart, Lung and Blood Institute Scientific Statement. *Circulation* 2005; 112:2735-2752.
14. Reddy SM, Goudie CT, Agius M. The metabolic syndrome in untreated schizophrenia patients: prevalence and putative mechanisms. *Psychiatria Danubina* 2013; 25(2):94-98.
15. Aguilar E, Coronas R, Caixàs A. Síndrome metabólico en pacientes esquizofrénicos con tratamiento antipsicótico. *Med Clin* 2012; 139(12):542-546.
16. Alberti KG, Zimmet P, Shaw P. The metabolic syndrome, a new worldwide definition. A consensus statement from the International Diabetes Federation. *Diabet Med* 2006; 23:469-480.
17. Mitchell AJ, Vancampfort D, De Herdt A, et al. Is the prevalence of metabolic syndrome and metabolic abnormalities increased in early schizophrenia? A comparative meta-analysis of first episode, untreated and treated patients. *Schizophr Bull* 2013; 39(2):295-305.
18. Pérez Iglesias R, Mata I, Pelayo-Teran JM, et al. Glucose and lipid disturbances after 1 year of antipsychotic treatment in a drug-naïve population. *Schizophr Res* 2009; 107:115-121.
19. Rodríguez Artalejo F, Baca E, Esmatjes E, et al. Valoración y control del riesgo metabólico y cardiovascular en los pacientes con esquizofrenia. *Med Clin* 2006; 127(14):542-548.
20. López de la Torre M. Síndrome metabólico e hipertensión arterial. *Supl Rev Es. Obes* 2005; 2:XX-XX.
21. Fernández-Egea E, Bernardo M, Donner T, et al. Metabolic profile of antipsychotic-naïve individuals with non-affective psychosis. *Br J Psychiatry* 2009; 194:434-438
22. Meyer JM, Stahl SM. The metabolic syndrome and schizophrenia. *Acta psychiatry Scand* 2009; 119(1):4-14.
23. Cano JF, Fierro-Urresta M, Vanegas CR, et al. Prognostic factors for schizophrenia during first psychotic episode. *Rev Salud Pública* 2007; 9(3):455-464.
24. Attux C, Quintana MI, Chaves AC. Weight gain, dyslipidemia and altered parameters for metabolic syndrome on first episode psychotic patients after sixmonth follow-up. *Rev Bras Psiquiatr São Paulo Braz.* 1999, 2007; 29:346–349.
25. Ryan MCM, Collins P, Thakore JH. Impaired fasting glucose tolerance in first-episode drug-naïve patients with schizophrenia. *Am J Psychiatry* 2003; 160:284-289.
26. Wilson PWF. Overview of the risk equivalents and established risk factors for cardiovascular disease [Monografía en internet]. *Uptodate*, 2016 [acceso 09/05/2016]. Disponible en: <http://www.uptodate.com>

27. Rodríguez Quinteros O. Antipsicóticos y Riesgo Cardiovascular. Efecto del uso crónico de los antipsicóticos sobre el riesgo estimado de enfermedad coronaria a 10 años en pacientes con esquizofrenia [Monografía en internet]. Instituto de Salud Mental de Mendoza (ISAMM); 2011 [acceso 22/04/2016]. Disponible en: <http://isamm.com.ar/antipsicoticos-riesgo-cardiovascular/>
28. Emul M, Kalelioglu T. Etiology of cardiovascular disease in patients with schizophrenia: current perspectives. *Neuropsychiatr Dis Treat* 2015; 11:2439-2503.
29. Meco JF, Pintó X. Cálculo del riesgo cardiovascular. *Clin Invest Arterioscl* 2002; 14(4):198-208.
30. De Hert M, Dekker JM, Wood D, et al. Enfermedad cardiovascular y diabetes en personas con enfermedad mental grave. *Rev Psiquiatr Salud Ment* 2009; 2(1):49-59.
31. Grima Serrano A, León Latre M, Ordóñez Rubio B. El síndrome metabólico como factor de riesgo cardiovascular. *Rev Esp Cardiol Supl* 2005; 5:16D-20D.
32. Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, et al. Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA Statement. *PLoS Med* 2009; 6(7):e1000097.
33. Liberati A, Altman DG, Tetzlaff J, et. al. The PRISMA Statement for Reporting Systematic Reviews and Meta-Analyses of Studies That Evaluate Health Care Interventions: Explanation and Elaboration. *PLoS Med* 2009; 6(7):e1000100.
34. American Psychiatric Association. *Diagnostic and statistical manual of mental disorders, text revision – DSM-IV-TR*. Washington: American Psychiatric Association, 2000.
35. Misiak B, Laczanski L, Kinga Sloka N, et al. Metabolic dysregulation in first-episode schizophrenia patients with respect to genetic variation in one-carbon metabolism. *Psychiatry Res* 2016; 238:60-67.
36. Misiak B, Kiejna A, Frydecka D. The history of childhood trauma is associated with lipid disturbances and blood pressure in adult first-episode schizophrenia patients. *General Hospital Psychiatry* 2015; 37:365-367.
37. Nyboe L, Vestergaard CH, Moeller MK, et al. Metabolic syndrome and aerobic fitness in patients with first-episode schizophrenia, including a 1-year follow-up. *Schizophr Res* 2015; 168:381-387.
38. Chiliza B, Asmal L, Oosthuizen P, et al. Changes in body mass and metabolic profiles in patients with first-episode schizophrenia treated for 12 months with a first-generation antipsychotic. *Eur Psychiatry* 2015; 30:277-283.
39. Correll CU, Robinson DG, Schooler NR, et al. Cardiometabolic risk in patients with first-episode schizophrenia spectrum disorders. Baseline results from the RAISE-ETP study. *JAMA Psychiatry* 2014; 71(12):1350-1363.

40. Misiak B, Frydecka D, Laczanski L, et al. Effects of second-generation antipsychotics on selected markers of one-carbon metabolism and metabolic syndrome components in first-episode schizophrenia patients. *Eur J Clin Pharmacol* 2014; 70:1433-1441.
41. Modabbernia A, Heidari P, Soleimani R, et al. Melatonin for prevention of metabolic side-effects of olanzapine in patients with first-episode schizophrenia: Randomized double-blind placebo-controlled study. *J of Psychiatric Res* 2014; 53:133-140.
42. Fleischhacker WW, Siu CO, Bodén R, et al. Metabolic risk factors in first-episode schizophrenia: baseline prevalence and course analysed from the European First-Episode Schizophrenia Trial. *Int J of Neuropsychopharm* 2013; 16:987-995.
43. Ou JJ, Xu J, Chen HH, et al. Comparison of metabolic effects of ziprasidone versus olanzapine treatment in patients with first-episode schizophrenia. *Psychopharmacol* 2013; 225:627-635.
44. Martín Otaño L, Barbadillo Izquierdo L, Galdeano Mondragón A, et al. After six months of anti-psychotic treatment: Is the improvement in mental health at the expense of physical health? *Rev Psiquiatr Salud Ment* 2013; 6(1):26-32.
45. Zhang Y, Dai G. Efficacy and metabolic influence of paliperidone ER, aripiprazole and ziprasidone to patients with first-episode schizophrenia through 52 weeks follow-up in China. *Hum Psychopharmacol Clin Exp* 2012; 27:605-614.
46. Grover S, Nebhinani N, Chakrabarti S, et al. Metabolic syndrome in antipsychotic naïve patients diagnosed with schizophrenia. *Early Interv Psychiatry* 2012; 6:326–331.
47. Phutane VH, Tek C, Chwastiak L, et al. Cardiovascular risk in a first-episode psychosis sample: a “critical period” for prevention? *Schizophr Res* 2011; 127: 257–261.
48. Fernandez-Egea E, Miller B, García-Rizo C, et al. Metabolic effects of olanzapine in patients with newly diagnosed psychosis. *J Clin Psychopharmacol* 2011; 31(2):154-159.
49. Padmavati R, McCreadie RG, Tirupati S. Low prevalence of obesity and metabolic syndrome in never-treated chronic schizophrenia. *Schizophr Res* 2010; 121:199–202.
50. Verma SK, Subramaniam M, Liew A, Poon LY. Metabolic risk factors in drug-naïve patients with first-episode psychosis. *J Clin Psychiatry* 2009; 70(7):997-1000.
51. Medved V, Kuzman MR, Jovanovic N, et al. Metabolic syndrome in female patients with schizophrenia treated with second generation antipsychotics: a 3-month follow-up. *J Psychopharmacol Oxf Engl* 2009; 23: 915–922.
52. Saddicha S, Manjunatha N, Ameen S, Akhtar S. Metabolic syndrome in first episode schizophrenia – A randomized double-blind controlled, short-term prospective study. *Schizophr Res* 2008; 101:266-272.

53. De Hert M, Schreurs V, Sweers K, et al. Typical and atypical antipsychotics differentially affect long-term incidence rates of the metabolic syndrome in first-episode patients with schizophrenia: a retrospective chart review. *Schizophr Res* 2008; 101:295–303.
54. Graham KA, Cho H, Brownley KA, et al. Early treatment-related changes in diabetes and cardiovascular disease risk markers in first episode psychosis subjects. *Schizophr Res* 2008; 101(1-3):287-294.
55. Segupta S, Parrilla-Escobar MA, Klink R, et al. Are metabolic indices different between drug-naive first-episode psychosis patients and healthy controls? *Schizophr Res* 2008; 102:329-336.
56. Saddichha S, Ameen S, Akhtar S. Incidence of new onset metabolic syndrome with atypical antipsychotics in first-episode schizophrenia: a six-week prospective study in Indian female patients. *Schizophr Res* 2007; 95:247.
57. Pérez Iglesias R, Crespo Facorro B, Amado JA, et al. A 12 week randomized clinical trial to evaluate metabolic changes in drug-naive, first-episode psychosis patients treated with haloperidol, olanzapine or risperidone. *J Clin Psychiatry* 2007; 68(11):1733-1740.
58. Wu RR, Zhao JP, Liu ZN, et al. Effects of typical and atypical antipsychotics on glucose-insulin homeostasis and lipid metabolism in first-episode schizophrenia. *Psychopharmacol* 2006; 186:572-578.
59. De Hert M, van Winkel R, Van Eyck D, et al. Prevalence of diabetes, metabolic síndrome and metabolic abnormalities in schizophrenia over the course of the illness: a cross-sectional study. *Clinical Practice and Epidemiology in Mental Health* 2006; 2:14.
60. Cabrera B, Bioque M, Penadés R, et al. Cognition and psychopathology in first-episode psychosis: are they related to inflammation? *Psychol Med* 2016; 8:1-12.
61. García Bueno B, Gassó P, MacDowell KS, et al. Evidence of activation of the Toll-like receptor-4 proinflammatory pathway in patients with schizophrenia. *J Psychiatry Neurosci* 2016; 41(3):E46-55.
62. Bobes J, Arango C, García-García M, Rejas J. Healthy lifestyle habits and 10-year cardiovascular risk in schizophrenia spectrum disorders: An analysis of the impact of smoking tobacco in the CLAMORS schizophrenia cohort. *Schizophr Res* 2010; 101:109.