

Nuria Berrocal-Izquierdo¹
Miguel Bernardo²

Esquizofrenia y enfermedad cerebrovascular. Descripción de una serie y revisión bibliográfica

¹Parc Sanitari Sant Joan de Déu. Servicio de Neurología. Sant Boi de Llobregat, Barcelona

²Programa de Esquizofrenia Clínic. Hospital Clínic. Universitat de Barcelona. IDIBAPS. CIBERSAM

Introducción. El estado de salud de los pacientes con esquizofrenia es un campo de creciente interés que probablemente no ha recibido la atención necesaria en el pasado. Actualmente se considera que la salud física debería formar parte de la estrategia terapéutica global en estos pacientes ya que hace referencia a algunas patologías tratables y que pueden modificar el pronóstico final. Un ejemplo es la enfermedad cardiovascular y la reducción en la esperanza de vida asociada a ella.

Desarrollo. Realizamos un estudio retrospectivo en el que describimos las interconsultas realizadas desde la unidad de agudos de psiquiatría al servicio de neurología durante un año y analizamos la frecuencia de complicaciones cerebrovasculares en nuestra muestra. Exponemos asimismo, un resumen de los datos más relevantes publicados acerca de la enfermedad cerebrovascular (ECV) en pacientes con esquizofrenia.

Conclusiones. Describimos una alta frecuencia de ECV tanto en el global de nuestra serie de pacientes con enfermedad mental severa a los que se realizó una interconsulta a Neurología (25,7%) como en el subgrupo que presenta Trastornos psicóticos (25%). Hay diferentes estudios centrados en las posibles causas de la elevada morbimortalidad cardiovascular, especialmente en esquizofrenia, pero respecto a la ECV en concreto hay poca literatura y con resultados contradictorios. Dada la relación directa entre enfermedad cardiovascular y ECV, se puede esperar una relación consistente entre ésta y la esquizofrenia.

Palabras clave: Enfermedad cardiovascular, Enfermedad cerebrovascular, Esquizofrenia, Fármacos antipsicóticos, Ictus, Trastornos psicóticos

Actas Esp Psiquiatr 2014;42(2):74-82

Correspondencia:

Dra. Berrocal Izquierdo

Servicio de Neurología

Parc Sanitari Sant Joan de Déu

Calle del Doctor Antoni Pujadas, 42

08830 Sant Boi de Llobregat, Barcelona, España

Fax: 936306175.

Correo electrónico: nuria.berrocal@pssjd.org / berrocalnuria@yahoo.es

Schizophrenia and cerebrovascular disease. A description of a series and bibliographic review

Introduction. The state of health of patients with schizophrenia is a field of growing interest that has probably not received sufficient attention in the past. It is currently held that physical health should form a part of the overall therapeutic strategy in these patients since reference is made to certain treatable conditions that may affect the final prognosis. One example is cardiovascular disease and its associated reduction in life expectancy.

Development. We carried out a retrospective study in which we described the consultations held between the psychiatric acute care service and the neurology service during a one-year period. We have analyzed the frequency of cerebrovascular complications in our sample and have included a summary of the most relevant published data regarding cerebrovascular disease (CVD) in patients with schizophrenia.

Conclusions. We have described the high frequency of CVD in both our series of patients with severe mental illness receiving attention as well as in those from the neurology service (25.7%), and in the subgroup presenting psychotic disorders (25%). There are several studies focusing on the possible causes of increased cardiovascular morbidity and mortality, especially in schizophrenia. However, in regards to CVD specifically, little has been found in the literature and that found shows contradictory results. Given the direct relation between cardiovascular disease and CVD, a consistent relation between CVD and schizophrenia is to be expected.

Key words: Cardiovascular disease, Cerebrovascular disease, Schizophrenia, Antipsychotic drugs, Stroke, Psychotic disorders

INTRODUCCIÓN

Se estima que cada año más de un tercio de la población europea desarrolla algún tipo de trastorno mental siendo éstos, junto con las enfermedades neurológicas, los responsables de más de la cuarta parte de los casos de discapacidad en la Europa actual¹. En los últimos años, la psiquiatría ha adquirido mayor conciencia de los problemas físicos de sus pacientes al repercutir éstos en el bienestar final del paciente, en la adherencia al tratamiento, en la autoestima y finalmente en la esperanza de vida^{2,3}. En la esquizofrenia la patología somática descrita es extensa: síndrome metabólico, hiperprolactinemia, disfunción sexual, enfermedad cardiovascular, tabaquismo, consumo de drogas de abuso, enfermedades de transmisión sexual e inactividad física. A todo ello se suman las consecuencias de un estilo de vida a veces inadecuado con disminución del autocuidado, de una posible institucionalización y de los potenciales efectos secundarios de fármacos^{4,5}.

La esquizofrenia está relacionada con un riesgo entre doble y triple de muerte prematura⁶ y hasta triple de muerte súbita inesperada⁷. Se asocia a un 20% de reducción de las cifras de esperanza de vida respecto a la población general^{7,8}, lo que se traduce en una pérdida de 20 años de vida en hombres y 15 en mujeres⁹. A medida que la esperanza de vida en la población ha ido aumentando, la diferencia entre ésta y la esperanza de vida en pacientes con enfermedades mentales ha ido aumentando¹⁰. Las estrategias de intervención aplicadas hasta la fecha no parecen ser suficientemente eficaces. En la actualidad, estas estrategias sólo han conseguido mejorar ligeramente la esperanza de vida en pacientes con enfermedades mentales, incluso cuando han sido aplicadas en países nórdicos con muy buenos modelos de asistencia sanitaria¹¹.

A pesar de que los pacientes con esquizofrenia tienen entre 10 y 20 veces más de posibilidades de suicidarse (10% vs 1%)^{8,12}, este exceso de muerte prematura está causado sólo en parte por suicidio (28%) y por accidentes (12%)¹³. Si en la población general las causas de muerte natural suponen el 97% del total de fallecimientos, en los pacientes con esquizofrenia este porcentaje se reduce sólo a un 75-80%^{9,14}. Dentro de éstas, la enfermedad cardiovascular es la causa más frecuente de muerte prematura¹² seguida de las neoplasias, las enfermedades respiratorias y las infecciosas^{9,10,15}.

Actualmente se sabe que la morbimortalidad por enfermedad cardiovascular en los pacientes con esquizofrenia está aumentada en ambos sexos, más en hombres que en mujeres^{6,16,17}. Se sabe también que, mientras el 75% de los pacientes con esquizofrenia mueren de una enfermedad coronaria, en la población general esta proporción es del 50% (RR 1.5)^{8,12}. En un estudio¹⁸ calculan la *tasa estandarizada de mortalidad* (o número de muertes observadas dividida entre número de muertes esperadas) para cada una de las causas

de muerte en pacientes con esquizofrenia. En él observan que, mientras los fallecimientos por neoplasias, problemas circulatorios o respiratorios se mantienen en las mismas proporciones que en la población general, las tasas de mortalidad de la enfermedad cerebrovascular (ECV), la diabetes mellitus (DM) y la epilepsia están muy elevadas.

Por todo lo expuesto anteriormente, la enfermedad cardiovascular, la ECV y los factores que hacen a los pacientes esquizofrénicos especialmente vulnerables para desarrollarlas constituyen un foco de interés creciente en medicina¹⁹⁻²².

PACIENTES Y MÉTODOS

Serie de casos

Analizamos retrospectivamente las interconsultas realizadas por parte de la unidad de agudos de psiquiatría al servicio de neurología del Parc Sanitari Sant Joan de Déu durante el año comprendido entre junio de 2006 y junio de 2007.

Fuentes

Se usaron el registro y la historia clínica informatizada y se recogieron variables sobre las características sociodemográficas, la historia médica y farmacológica y el ingreso en el que se realizó la valoración neurológica.

La variable ECV se registró tras obtener datos tanto clínicos como radiológicos. En un primer análisis se codificó en los grupos 0-Ausencia de ECV; 1-Accidente isquémico transitorio; 2-Ictus clínicamente establecido; 3-Leucoaraiosis en las pruebas de imagen y clínicamente silente; 4-Lesiones lacunares en las pruebas de imagen y clínicamente silentes y 5-Otras lesiones isquémicas en las pruebas de imagen y clínicamente silentes. Posteriormente se codificó de nuevo como: Ausencia de ECV (grupo 0), ECV sintomática (grupos 1 y 2) y como ECV clínicamente silente (grupos 3,4 y 5). Esta última "ECV silente" se definió en los casos en que la ECV no se consideró responsable de ninguna de la sintomatología presente en el paciente, fuese o no el motivo de la interconsulta. Incluimos dentro de esta sintomatología el deterioro cognitivo, también el de tipo vascular.

Los datos resultantes se analizaron con IBM SPSS Statistics 20.0 mediante el Test de Chi cuadrado para variables categóricas y el T-test para variables continuas tras verificarse que se cumplen las condiciones de aplicación.

Revisión bibliográfica. Fuentes

Realizamos una búsqueda bibliográfica con diferentes combinaciones de los términos "Psychotic Disorders", "Schi-

zophrenia", "Antipsychotic Agents", "Cerebrovascular Disorders", "Stroke" y "Cardiovascular Diseases" en la plataforma PubMed desde enero de 1995 hasta diciembre de 2011. Se prefirieron los textos más recientes, los ensayos clínicos y los textos que usaban para medir el riesgo cardiovascular la Fórmula Framingham Score (FRS)²³ ya que ésta es la más usada en patología somática y engloba los diferentes factores de riesgo cardiovascular (FRCV) en un único valor final. Exponemos los datos más relevantes y recientes hallados en las publicaciones resultantes de la búsqueda.

RESULTADOS

Serie de casos. Descripción de la serie

En el período estudiado se registraron 1149 ingresos en la unidad de agudos de psiquiatría. Se realizó interconsulta a neurología en 70 pacientes. Los criterios para solicitar dicha valoración fueron: presencia de enfermedad neurológica conocida con implicaciones en el proceso psiquiátrico, sospecha de patología neurológica no diagnosticada, no control o debut de clínica neurológica secundaria al tratamiento y alteraciones en las pruebas de neuroimagen. El motivo de interconsulta más frecuente fue la sospecha de un deterioro cognitivo (28, 40%), seguido de trastornos de la marcha (8, 11.4 %), valoración de alteraciones en pruebas complementarias (5, 7.1%), la suma de síndrome extrapiramidal con deterioro cognitivo (4, 5.7%), cefalea (4, 5.7%) y temblor (3, 4.3%). Otros motivos representaron menos de 4 casos cada uno. Por parte de neurología se solicitaron en total 14 tomografías, 11 resonancias, 1 SPECT cerebral, 2 electroencefalogramas, 4 electromiogramas, 3 dopplers carotídeos y se realizaron 2 punciones lumbares

La patología psiquiátrica principal que con más frecuencia presentaban los pacientes que requirieron valoración neurológica fue el Trastorno depresivo mayor o recurrente (15, 21.4%) seguido de Trastorno bipolar (7, 10%) y Esquizofrenia (6, 8.6%). Otros diagnósticos frecuentes fueron el Trastorno esquizoafectivo, Trastorno psicótico secundario a tóxicos y/o traumatismo craneoencefálico (TCE) y el Trastorno delirante crónico (4, 5.7% cada uno).

Encontramos 18 casos de ECV, lo que supone una prevalencia del 25,7% de todas las interconsultas realizadas. De los casos de ECV diagnosticados, sólo en 2 la ECV había dado síntomas, siendo en el resto un hallazgo casual al solicitar las pruebas de imagen por otro motivo. En 8 pacientes se diagnosticaron lesiones difusas de sustancia blanca (leucoaraiosis), en 6 lesiones lacunares y en 2 otro tipo de lesiones isquémicas asintomáticas.

Por lo que respecta a la ECV en pacientes con Trastornos psicóticos, en nuestra muestra disponemos de 20 pacientes con alguno de los siguientes diagnósticos: Esquizofrenia,

Trastorno esquizoafectivo, Trastorno delirante crónico, Trastorno psicótico agudo/breve o Trastorno psicótico no especificado. La edad media fue de 58.4 años (rango 36-79). De estos 20 pacientes, en 5 (25%) se diagnosticó algún tipo de ECV silente, con una edad media de 65 años (rango 41-75) y ninguno de ECV sintomática. Excluimos de este grupo a los pacientes en que la clínica psicótica se consideraba secundaria a tóxicos, deterioro cognitivo o TCE previos.

Serie de casos. Comparación de los grupos con y sin ECV

Salvo la edad, que es mayor en el grupo de pacientes con ECV ($p=0.003$), no encontramos asociación estadísticamente significativa entre las variables descritas en la tabla 1 y la presencia o no de ECV.

Llama la atención que la frecuencia que HTA fuese prácticamente la misma en los dos grupos, así como que la frecuencia de DM, dislipemia (DLP), tabaquismo activo y consumo activo o pasado de antipsicóticos de segunda generación (SGA) fuese menor en el grupo con ECV.

Factores de riesgo cardiovascular

La frecuencia de los FRCV en la población general se considera 25-40% para la HTA, 4-8% para la DM, 20-40% para el tabaquismo y 6-40% para la DLP²⁴. En los pacientes con esquizofrenia se han descrito tasas significativamente mayores de casi todos los FRCV: HTA (27%), DM (13%), tabaquismo (68%), inactividad física y DLP²⁵⁻²⁷. Hay series en que hasta el 70% eran fumadores y otro 70% obesos o con sobrepeso. El estilo de vida, la dieta, los tóxicos y las enfermedades asociadas a éstos también juegan un papel importante y contribuyen a que los pacientes con esquizofrenia tengan hasta tres veces más de riesgo de desarrollar el llamado síndrome metabólico^{19,28,29}.

Así como en los últimos años se han publicado varios textos y revisiones sobre la predisposición de los pacientes con esquizofrenia a presentar enfermedades cardiometabólicas³⁰ hay pocos estudios que muestren que se pueden realizar intervenciones efectivas sobre ellos y ninguno a largo plazo, prospectivo que muestre el impacto de éstas en la mortalidad²⁵.

El riesgo cardiovascular global se mide habitualmente con la fórmula Framingham que tiene en cuenta la edad, las cifras de presión arterial sistólica, de colesterol HDL y total, el sexo, la toma de fármacos antihipertensivos y la presencia o no de DM y de tabaquismo, obteniéndose un porcentaje (Framingham Risk Score, FRS) que se interpreta como el riesgo de presentar un evento cardiovascular a los 10 años. En un estudio previo³¹ se ha descrito que los pacientes con esquizofrenia tienen valores significativamente elevados de este índice

Tabla 1 Resultados de la serie de casos. Distribución de las variables estudiadas

Variable	Total de Interconsultas	Grupo sin ECV	Grupo con ECV
Número de pacientes	70	52	18
Edad (años)	Media 62.0 SD=15.0	Media 59.1 SD=14.8	Media 70.4 SD=12.6
Diagnóstico psiquiátrico principal más frecuente ^a	TDM/R 15/70 (21.4%) SD=41.5 IC:12.5%-32.8%	TDM/R 8/52 (15.4%) SD=36.7 IC:8.0%-27.5%	TDM/R 7/18 (38.9%) SD=50.1 IC:20.3%-61.4%
Duración del ingreso (días)	Media 49.8 SD=34.4	Media 51.3 SD=37.7	Media 45.5 SD=21.5
Motivo de Interconsulta más frecuente ^a	Sospecha deterioro cognitivo 28/70 (40.0%) SD=49.6 IC:28.5%-52.4%	Sospecha deterioro cognitivo 20/52 (38.5%) SD=49.12 IC:26.4%-52.1%	Sospecha deterioro cognitivo 8/18 (44.4%) SD=51.4 IC:24.5%-66.2%
Nº de visitas de neurología	Media 2.9 SD=2.7	Media 2.7 SD=2.5	Media 3.7 SD=3.2
Varones ^a	27/70 (38.6%) SD=49.0 IC:27.2%-50.1%	18/52 (34.6%) SD=48.0 IC:23.2%-48.2%	9/18 (50%) SD=51.4 IC:29.0%-70.9%
Consumo SGA ^a	52/70 (74.3%) SD=44.0 IC:62.9%-83.08%	40/52 (76.9%) SD=42.5 IC:63.9%-86.2%	12/18 (66.7%) SD=48.5 IC:43.7%-83.7%
Hipertensión arterial ^a	24/70 (34.3%) SD=47.9 IC:23.3%-46.5%	17/52 (32.7%) SD=37.36 IC:21.5%-47.1%	7/18 (38.9%) SD=50.7 IC:20.3%-61.3%
Diabetes mellitus ^a	14/70 (20%) SD=40.3 IC:11.4%-31.2%	11/52 (21.2%) SD=41.23 IC:12.2%-34.0%	3/18 (16.7%) SD=38.3 IC:5.8%-39.2%
Dislipemia ^a	27/70 (38.6%) SD=49.1 IC:27.2%-50.1%	23/52 (44.2%) SD=50.15 IC:31.5%-57.6%	4/18 (22.2%) SD=43.7 IC:9.0%-45.2%
Fumador activo ^a	14/70 (20%) SD=41.2 IC:11.4%-31.2%	12/52 (23.1%) SD=43.7 IC:13.7%-36.2%	2/18 (11.1%) SD=32.3 IC:3.1%-32.8%
IMC (kg/m ²) ^b	Media 25.7 SD=7.1 [25] ^b	Media 24.9 SD=7.6 [19] ^b	Media 28.4 SD= 4.7 [6] ^b
FRS ^b	10.7% SD=8.8 [16] ^b	10.9% SD=9.4 [14] ^b	9.0% SD=1.6 [2] ^b

^a Fracción: número absoluto de casos dividido entre el número absoluto del grupo; porcentajes entre paréntesis: media sobre el total del grupo (columna).
^b Entre corchetes número de pacientes en que se pudo obtener datos suficientes cuando hubo valores perdidos.
SD: Desviación estándar. IC: Intervalo de confianza del 95%. TDM/R: Trastorno depresivo mayor o recurrente. IMC: Índice de masa corporal.
FRS: Framingham risk score.

tanto en hombres (9.4% vs 7.0%) como en mujeres (6.3% vs 4.2%) cuando se comparan con controles apareados por edad, raza y sexo y tras controlar el índice de masa corporal.

El manejo y diagnóstico de la patología somática en pacientes esquizofrénicos presenta ciertas dificultades. Puede ser difícil diferenciar entre la aparición de clínica somática o efectos secundarios de antipsicóticos²¹, los pacientes presentan quejas físicas en estadios más avanzados de sus enfermedades somáticas y pueden tener dificultades para reconocer y hacer frente a sus síntomas³². Además, los médicos de atención primaria en general no disponen de guías clínicas adaptadas al manejo de la comorbilidad somática en pacientes psiquiátricos. Cuando se estudia cómo se aplican las guías de actuación general en estos pacientes, se observa que los pacientes con antecedentes psicóticos no reciben los mismos tratamientos destinados al control de FRCV y al tratamiento de las situaciones de riesgo que recomiendan

las guías médicas, a pesar de que presentan una mayor mortalidad que la población general. Hay datos sobre el menor uso estatinas (OR 0.51), beta bloqueantes (OR 0.82) y sobre la menor indicación de by-pass cardíaco (OR 0.35)³³. También parece que se realizan menos arteriografías cerebrales y que se inicia menos la anticoagulación que en la población general^{16,33}. Un ejemplo es una revisión de 2006 sobre las visitas a urgencias en pacientes diabéticos durante 4,5 años, en el que observan que los pacientes con comorbilidad psiquiátrica tenían menos posibilidades de ser hospitalizados (OR 0.65) que los que no la tenían¹¹. El hecho de que estos pacientes no reciban un tratamiento óptimo puede estar en relación con el exceso de muerte prematura por lo que debe ser estudiado y controlado³⁴ valorando cuáles son los motivos y hasta qué punto son evitables.

Con el fin de minimizar estos riesgos y diferencias, se han elaborado entre el año 2000 y el 2012 una serie de

guías y recomendaciones destinadas al control de riesgo cardiovascular en pacientes con esquizofrenia. Por orden de frecuencia se recomiendan determinaciones de glucosa en ayunas, índice de masa corporal, triglicéridos, diámetro de la cintura, colesterol total, HDL, LDL, tensión arterial y monitorizar la aparición de clínica de diabetes. Además se recomienda actividad física, dieta, psicoeducación del paciente y de la familia, tratamiento de las alteraciones de los lípidos, de la glucosa, abstención del tabaco y remitir al médico especialista de referencia en caso de precisar tratamiento¹⁹.

Enfermedad cerebrovascular

Hemos encontrado pocos datos acerca de la prevalencia de ECV en pacientes con esquizofrenia.

En la reunión de la Sociedad Española de Neurología del año 2010 se presentaron 2 pósters con series de 58 y 42 casos de interconsultas hechas de psiquiatría a neurología donde solo se describe un caso diagnosticado de ECV. En ellos, sin embargo, sólo se hace referencia al diagnóstico principal y no a la comorbilidad ya presente o no relevante en la valoración de ese momento^{35,36}. En una extensa revisión bibliográfica de 2006 los autores describen específicamente que los pacientes con esquizofrenia no presentan tasas más elevadas de ictus que la población general³⁷. En otra revisión bibliográfica hasta 2006 sobre la salud física de los pacientes esquizofrénicos se describe que la prevalencia de ictus en ellos es la misma que en la población general, salvo en el subgrupo de esquizofrénicos ingresados en que parece ser inferior^{37,38}. Sin embargo, algunos textos han descrito un riesgo aumentado de ECV en los pacientes con esquizofrenia así como ciertas particularidades en la evolución de la ECV en estos pacientes^{38,39}. En un estudio de 2008 observaron cómo, en los 5 años siguiente a haber precisado un ingreso por exacerbación aguda de su patología psiquiátrica de base, los pacientes con esquizofrenia de menos de 45 años tenían 2 veces más de posibilidades de presentar un ictus comparados con controles sin esquizofrenia que habían sido ingresados por una apendicectomía⁴⁰. Este riesgo era mucho mayor en mujeres que en hombres⁴⁰. En otro estudio observaron, que tras presentar un ictus, los pacientes con esquizofrenia tenían una mortalidad menor en los primeros 90 días que los pacientes sin esquizofrenia ajustados por las características demográficas y por la comorbilidad³⁹.

En los pacientes con esquizofrenia o psicosis paranoide de inicio tardío con características clínicas diferentes a los de inicio precoz⁴¹, se han descrito hasta 3 veces más de hiperintensidades de sustancia blanca que podrían ser de origen isquémico en la resonancia magnética⁴¹, sobre todo en las zonas periventriculares⁴² y en el tálamo^{42,43}.

Es difícil saber hasta qué punto la frecuencia de ECV silente en pacientes con trastornos psicóticos observada en nuestra muestra (5/20, 25%) está aumentada sobre la espe-

Tabla 2		Casos de Enfermedad Cerebrovascular (ECV) Silente en el subgrupo de pacientes con Trastornos psicóticos	
Trastorno Psicótico	Número de pacientes	Casos de ECV silente	
Esquizofrenia	6	2	
T. esquizoafectivo	4	0	
T. delirante crónico	4	1	
T. psicótico agudo/breve	3	1	
T. psicótico no especificado	3	1	
TOTAL	20	5	

Se excluyeron los casos en que la clínica psicótica se consideraba secundaria a tóxicos, deterioro cognitivo o TCE previos.

nable en su grupo de edad y comorbilidad ya que los datos sobre la frecuencia de ECV silente en la población general son dispares. Parece que de forma global su prevalencia en la población general se sitúa entre el 5.8% y el 17.7%^{44,45} considerándose hasta cinco veces más frecuente que la ECV sintomática. Hemos encontrado literatura que reporta una prevalencia desde un 0.7 % en una población sana de 20-60 años⁴⁶ formando parte del grupo control en algunos estudios, del 8% en una población sana de 60-64 años⁴⁷, el 8.1% en pacientes migrañosos con aura⁴⁶, hasta el 35% en el grupo de edad 85-90⁴⁷. Sí parece claro que la edad y la hipertensión arterial (HTA) son los factores de riesgo más importantes para desarrollarla⁴⁸ y que se debe considerar como un factor de riesgo independiente del resto de FRCV tanto para el ictus isquémico como para el hemorrágico^{24,45}.

Fármacos antipsicóticos

Los antipsicóticos de segunda generación (SGA) son el tratamiento de primera elección en la esquizofrenia. Comparados con los de primera generación, son mejor tolerados, causan menos efectos extrapiramidales y producen más efectos adversos metabólicos y cardiovasculares⁴⁹⁻⁵¹. Hay numerosa evidencia tanto de que están relacionados con efectos secundarios cardiovasculares y síndrome metabólico^{3,17,52} como de que estos efectos no son los mismos en todos los SGA por lo que es necesario un uso individualizado de cada uno de ellos^{50,52-54}.

Con el objetivo de identificar tanto la eficacia como los efectos secundarios de los antipsicóticos, entre 2001 y 2004 se realizó el Ensayo clínico CATIE (*Clinical Antipsychotic Trials of Intervention Effectiveness*) en Estados Unidos, un extenso estudio multicéntrico aleatorizado y controlado sobre pacientes con esquizofrenia en tratamiento antipsicótico^{55,56}.

En 2007 se publicó una revisión comparando las tasas de obesidad y DM entre los pacientes con esquizofrenia con

los controles no esquizofrénicos dentro de la población de pacientes ingresados. Entre 1988 y 2002, período durante el que se inició y difundió el uso de los SGA se describe un aumento de ambos FRCV⁵⁷.

La elección del neuroléptico a usar en cada paciente debe estar basada en su eficacia antipsicótica, pero si dos medicaciones son similares en eficacia, se deben tener en cuenta sus posibles efectos adversos y la reversibilidad de los mismos⁵⁸⁻⁶⁰, ya que por ejemplo, cuando se cambia de risperidona (RSP) a olanzapina (OLZ) el riesgo cardiovascular puede aumentar hasta en un 33%^{60,61}. En un ensayo clínico español de 2007 se observó que si se cambiaba el antipsicótico atípico inicial por ZPR, tras 6 meses se conseguía reducir el peso, la glucemia, el colesterol total y los triglicéridos sin que hubiese pérdida de eficacia clínica⁶².

Se sabe que la raza y el sexo juegan un papel moderado en los efectos secundarios metabólicos de los antipsicóticos⁶³. Aunque los varones son más vulnerables de forma global a los FRCV, la muerte cardiovascular está desproporcionadamente incrementada en mujeres que los toman^{54,64}. Además, se sabe que hay una importante susceptibilidad individual y se han identificado algunos pacientes con esquizofrenia jóvenes que no han recibido nunca tratamiento antipsicótico como población especialmente vulnerable a aumentar de peso y a sufrir cambios en el metabolismo de la glucemia con los SGA en su primer episodio psicótico²⁰.

De manera global, parece claro que los SGA que tienen más efecto metabólico son clozapina (CLZ) y OLZ (riesgo de síndrome metabólico 43.9%-34.8%)^{65,66} seguidas de RSP y quetiapina (QTP). Los que menos efectos secundarios metabólicos tienen son ziprasidona (ZPR) (riesgo de síndrome metabólico 37.7%-29.9%) y aripiprazol (ARIP). Hay resultados contradictorios sobre el efecto de RSP, QTP, ZPR y ARIP sobre glucemias y lípidos⁶⁷⁻⁷⁰.

De forma más concreta se ha descrito:

- Aumento de peso. Sobre todo con CLZ y OLZ y menor con ZPR, ARIP, RSP y QTP^{65,71}. Las diferencias entre SGA se atenúan con el paso del tiempo⁶⁸. El aumento parece más importante al inicio del tratamiento y se mantiene hasta tras 8 años de éste. Se describe pérdida de peso al cambiar CLZ u OLZ por ZPR o ARIP que puede ser debida al hecho de dejar de tomar los primeros⁷² más que por un efecto real de pérdida de peso con los segundos.
- Cambios del FRS. En el estudio CATIE se observó aumento con OLZ (+0,5%) y con QTP (+0,3%) y reducción con perfenazina (-0.5%), RSP (-0.6%) y ZPR (-0.6%). En otro estudio¹⁵ se describe en los hombres aumento estadísticamente significativo del 7.69% del FRS con OLZ y reducción de 11.6% con ZPR. En mujeres se mantenía el signo de estas diferencias pero de forma no significativa.

- Hiperglucemia. Se describe una incidencia hasta del de 10.1% de DM tras 6 semanas de toma de antipsicóticos no siempre dependiente de aumento de peso^{62,66,69,73}. Con los de primera generación hay aumento de riesgo de DM tipo 2 a pesar de su poco efecto en la obesidad abdominal y la dislipemia⁶⁷. En el estudio CATIE se describió aumento del metabolismo de la glucosa con CLZ, QTP y OLZ⁶³. Se estima que el riesgo de desarrollar DM al tomar un antipsicótico de primera generación respecto a un SGA varía entre 46 y 53 nuevos casos/1000 pacientes⁷⁴.
- Hipertrigliceridemia. Se ha descrito aumento de triglicéridos con OLZ y QTP y reducción con RSP y perfenazina. Con ZPR se ha descrito tanto falta de efecto como reducción de sus niveles^{75,76}.
- ECV. En una revisión de más 10.000 pacientes ancianos durante 7 años en tratamiento con SGA, no se encontró mayor riesgo de ECV comparándolos con los que tomaban antipsicóticos de primera generación. Sí se describe, sin embargo, que el uso crónico (más de 30 días) tanto de los de primera como segunda generación estaba asociado a un riesgo mayor de efectos adversos cerebrovasculares⁷⁶.

DISCUSIÓN

En los últimos años y como respuesta al interés creciente en la salud física de los pacientes con enfermedades mentales, diferentes estudios han buscado identificar las causas de la elevada morbimortalidad cardiovascular en la esquizofrenia. Se han definido como tales el peor control de los FRCV, los efectos de determinados fármacos antipsicóticos, el estilo de vida, la posible presencia de hábitos no saludables y cierta predisposición genética. A todos ellos se añaden las dificultades que los médicos encontramos en la práctica clínica al aplicar en los pacientes psiquiátricos las mismas guías clínicas en patología somática que en la población general, agravadas por el desconocimiento de parte de los médicos de este aumento de riesgo en dicha población⁹. La consecuencia final es que, en ocasiones, los pacientes con esquizofrenia no reciben el tratamiento óptimo a pesar de ser una población de riesgo^{16,33,34}.

La toma de antipsicóticos atípicos debe estudiarse como un factor de riesgo independiente para desarrollar enfermedad cardiovascular, sobre todo en determinados pacientes especialmente vulnerables y con algunos fármacos⁶². Entre los diversos SGA difieren en sus efectos y no están bien estudiadas las consecuencias a largo plazo que estas diferencias tienen en la morbimortalidad³⁴.

En nuestra serie de casos observamos una prevalencia de ECV global del 25.7% (18/70) en toda la muestra de pacientes con Enfermedad mental severa y del 25% (5/20) en el subgrupo de pacientes con Trastorno psicótico. Estas cifras

son bastante superiores a la descrita en la población general que es de un 10.7% para la ECV silente⁴⁵ y mucho menor para la sintomática.

Todos los datos aquí expuestos debemos interpretarlos teniendo en cuenta las siguientes limitaciones.

Nuestra muestra proviene de pacientes ingresados en una Unidad de Agudos de Psiquiatría. Es probable que no sea representativa de la población general de pacientes con esquizofrenia, sino solamente del subgrupo de pacientes más graves. De hecho, como se ha comentado en este texto, ya se ha descrito puntualmente mayor riesgo de presentar un evento cerebrovascular en relación con exacerbaciones de trastornos psicóticos⁴⁰.

La prevalencia real de ECV silente en la población general (con y sin patología psiquiátrica) es desconocida y probablemente esté infraestimada. El motivo es que ésta sólo se puede diagnosticar mediante pruebas de imagen habitualmente justificadas por la aparición de clínica neurológica y/o psiquiátrica. Nuestra muestra, por tanto, es de pacientes en que se ha solicitado valoración neurológica y no de todos los pacientes ingresados. Esto supone una limitación al extrapolar los resultados a toda la población de pacientes con esquizofrenia. Es además, un problema habitual cuando se revisa la literatura y la evidencia de que disponemos sobre ECV silente.

Aún así, dado que la ECV está relacionada directamente con la enfermedad cardiovascular y el síndrome metabólico, en nuestra opinión, es esperable encontrar una mayor frecuencia de ECV en pacientes con esquizofrenia. Esta relación puede ser debida sólo a un aumento del riesgo cardiovascular global o puede haber un riesgo añadido por presentar ambas patologías potenciales bases fisiopatológicas comunes como un envejecimiento cerebral precoz. Estos son aspectos interesantes a tener en cuenta en futuros estudios. Consideramos que saber si los pacientes con esquizofrenia presentan mayor riesgo de ECV que la población general de sus mismas características sociodemográficas es el primer paso para desarrollar estrategias preventivas y terapéuticas eficaces.

CONFLICTO DE INTERÉS

Se declara la inexistencia de conflictos de interés.

BIBLIOGRAFÍA

- Wittchen HU, Jacobi F, Rehm J, Gustavsson A, Svensson M, Jönsson B, et al. The size and burden of mental disorders and other disorders of the brain in Europe 2010. *Eur Neuropsychopharmacol*. 2011;21(9):655-79.
- Hannner H, Borgå P, Borritz M. Life expectancies for individuals with psychiatric diagnoses. *Public Health*. 2001;115:328-37.
- Harris EC, Barraclough B. Excess mortality of mental disorder. *Br J Psychiatry*. 1998;173:11-53.
- Montejo AL. The need for routine physical health care in schizophrenia. *Eur Psychiatry*. 2010;25(Suppl 2):S3-5.
- Heald A. Physical health in schizophrenia: a challenge for antipsychotic therapy. *Eur Psychiatry*. 2010;25(Suppl 2):S6-11.
- Scorza FA, Schmitt A, Cysneiros RM, Arida RM, Cavalheiro EA, Gattaz WF. Thalamic nuclear abnormalities as a contributory factor in sudden cardiac deaths among patients with schizophrenia. *Clinics (Sao Paulo)*. 2010;65(10):539-46.
- Koponen H, Alaräsänen A, Saari K, Pelkonen O, Huikuri H, Raatikainen MJ, et al. Schizophrenia and sudden cardiac death: a review. *Nord J Psychiatry*. 2008;62:342-5.
- Hennekens CH. Increasing global burden of cardiovascular disease in general populations and patients with schizophrenia. *J Clin Psychiatry*. 2007;68(Suppl 4):4-7.
- Thornicroft G. Physical health disparities and mental illness: the scandal of premature mortality. *BJ Psychiatry*. 2011;199(6):441-2.
- Lawrence D, Kisely S, Pais J. The epidemiology of excess mortality in people with mental illness. *Can J Psychiatry*. 2010;55:752-60.
- Wahlbeck K, Westman J, Nordentoft M, Gissler M, Munk Laursen T. Outcomes of Nordic mental health systems: life expectancy of patients with mental disorders. *Br J Psychiatry*. 2011;199:453-8.
- Hennekens CH, Hennekens AR, Hollar D, Casey DE. Schizophrenia and increased risks of cardiovascular disease. *Am Heart J*. 2005;150:1115-21.
- Brown S. Excess mortality of schizophrenia. A meta-analysis *Br J Psychiatry*. 1997;171:502-8.
- Auquier P, Lançon C, Rouillon F, Lader M. Mortality in schizophrenia. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 2007;16:1308-12.
- Bushe CJ, Taylor M, Haukka J. Mortality in schizophrenia: a measurable clinical endpoint. *J Psychopharmacol*. 2010;24(Suppl 4):17-25.
- Raedler TJ. Cardiovascular aspects of antipsychotics. *Curr Opin Psychiatry*. 2010;23:574-81.
- Casey DE. Metabolic issues and cardiovascular disease in patients with psychiatric disorders. *Am J Med*. 2005;118(Suppl 2):15S-22S.
- Brown S, Inskip H, Barraclough B. Causes of the excess mortality of schizophrenia. *Br J Psychiatry*. 2000;177:212-7.
- De Hert M, Vancampfort D, Correll CU, Mercken V, Peuskens J, Sweers K, et al. Guidelines for screening and monitoring of cardiometabolic risk in schizophrenia: systematic evaluation. *Br J Psychiatry*. 2011;199:99-105.
- Pramyothin P, Khaodhiar L. Metabolic syndrome with the atypical antipsychotics. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes*. 2010;17:460-6.
- Kozumplik O, Uzun S, Jakovljević M. Psychotic disorders and comorbidity: somatic illness vs. side effect. *Psychiatr Danub*. 2009;21:361-7.
- Meyer JM, Stahl SM. The metabolic syndrome and schizophrenia. *Acta Psychiatr Scand*. 2009;119:4-14.
- Fórmula framingham URL <http://www.framinghamheartstudy.org> 1.3.2012
- Guía de buena práctica clínica en ictus. Madrid: IM&C; 2004.
- Wildgust HJ, Beary M. Are there modifiable risk factors which will reduce the excess mortality in schizophrenia? *J Psychopharmacol*. 2010;24(Suppl 4):37-50.
- Allison D, Menore J, Heo M, et al. Antipsychotic-Induced Weight Gain: A Comprehensive Research Synthesis. *Am J Psychiatry*. 1999;156:1686-96.
- Davidson S, Judd F, Jolley D, Hocking B, Thompson S, Hyland B. Cardiovascular risk factors for people with mental illness. *Aust N Z J Psychiatry*. 2001;35:196-202.

28. Saari KM, Lindeman SM, Viilo KM, et al. A 4-fold risk of metabolic syndrome in patients with schizophrenia: the Northern Finland 1966 Birth Cohort study. *J Clin Psychiatry*. 2005;66 :559-63.
29. Wirshing DA. Schizophrenia and obesity: impact of antipsychotic medications. *J Clin Psychiatry*. 2004;65(Suppl):13-26.
30. Meyer JM, Stahl SM. The metabolic syndrome and schizophrenia. *Acta Psychiatr Scand*. 2009;119:4-14.
31. Goff DC, Sullivan LM, and McEvoy JP, et al. A comparison of ten-year cardiac risk estimates in schizophrenia patients from the CATIE study and matched controls. *Schizophr Res*. 2005;80:45-53.
32. Oud MJ, Meyboom-de Jong B. Somatic diseases in patients with schizophrenia in general practice: their prevalence and health care. *BMC Fam Pract*. 2009;10:32.
33. Kisely S, Campbell LA, Wang Y. Treatment of ischaemic heart disease and stroke in individuals with psychosis under universal healthcare. *Br J Psychiatry*. 2009;195:545-50.
34. Mitchell AJ, Lord O. Do deficits in cardiac care influence high mortality rates in schizophrenia? A systematic review and pooled analysis. *J Psychopharmacol*. 2010;24(Suppl 4):69-80.
35. Martínez-Salio A, Sierra-Hidalgo F, Correas-Callero, de Pablo-Fernández E, Ruiz-Morales J, Rodríguez-Vallejo A. Análisis de las interconsultas hospitalarias de psiquiatría a neurología: la neuropsiquiatría real. *Neurología*. 2010;53:198. Especial congreso
36. Piñol-Ripoll G, Boné B, Purroy F, Quílez A, Sanahuja J, Boix M, et al. Análisis de las interconsultas hospitalarias de psiquiatría a neurología. *Neurología*. 2010;53:216. Especial congreso.
37. Sáiz Ruiz, et al. Consenso sobre la salud física del paciente con esquizofrenia de las Sociedades Españolas de Psiquiatría y de Psiquiatría Biológica. *Actas Esp Psiquiatr*. 2008;36:251-64.
38. Sokal J, Messias E, Dickerson FB, Kreyenbuhl J, Brown CH, Goldberg RW, et al. Comorbidity of medical illnesses among adults with serious mental illness who are receiving community psychiatric services. *J Nerv Ment Dis*. 2004;192(6):421-7.
39. Kang JH, Xirasagar S, Lin HC. Lower mortality among stroke patients with schizophrenia: a nationwide population-based study. *Psychosom Med*. 2011;73:106-11.
40. Lin HC, Hsiao FH, Pfeiffer S, Hwang YT, Lee HC. An increased risk of stroke among young schizophrenia patients. *Schizophr Res*. 2008;101(1-3):234-41.
41. Tonkonogy JM, Geller JL. Late-onset paranoid psychosis as a distinct clinicopathologic entity: magnetic resonance imaging data in elderly patients with paranoid psychosis of late onset and schizophrenia of early onset. *Neuropsychiatry Neuropsychol Behav Neurol*. 1999;12:230-5.
42. Sachdev P, Brodaty H, Rose N, Cathcart S. Schizophrenia with onset after age 50 years. 2: Neurological, neuropsychological and MRI investigation. *Br J Psychiatry*. 1999;175:416-21
43. Sachdev P, Brodaty H. Quantitative study of signal hyperintensities on T2-weighted magnetic resonance imaging in late-onset schizophrenia. *Am J Psychiatry*. 1999;156(21):1958-67.
44. Vermeer SE, Koudstaal PJ, Oudkerk M, Hofman A, Breteler MM. Prevalence and risk factors of silent brain infarcts in the population-based Rotterdam Scan Study. *Stroke*. 2002;33:21-5.
45. Das RR, Seshadri S, Beiser AS, Kelly-Hayes M, Au R, Himali JJ, et al. Prevalence and correlates of silent cerebral infarcts in the Framingham offspring study. *Stroke*. 2008;39:2929-35.
46. Kruit MC, van Buchem MA, Hofman PA, et al. Migraine as a risk factor for subclinical brain lesions. *JAMA*. 2004;291:427-34.
47. Vermeer SE, Den Heijer T, Koudstaal PJ, Oudkerk M, Hofman A, Breteler MM. Incidence and risk factors of silent brain infarcts in the population-based Rotterdam Scan Study. *Stroke*. 2003;34:392-6.
48. Lim JS, Kwon HM. Risk of "silent stroke" in patients older than 60 years: risk assessment and clinical perspectives. *Clin Interv Aging*. 2010;7:239-51.
49. Leucht S, Corves C, Arbter D, Engel RR, Li C, Davis JM. Second generation versus first-generation antipsychotic drugs for schizophrenia: a meta-analysis. *Lancet*. 2009;373:31-41.
50. Meyer JM, Davis VG, Goff DC, McEvoy JP, Nasrallah HA, Davis SM, et al. Change in metabolic syndrome parameters with antipsychotic treatment in the CATIE Schizophrenia Trial: prospective data from phase 1. *Schizophr Res*. 2008;101(1-3):273-86.
51. Allison DB, Casey DE. Antipsychotic-induced weight gain: a review of the literature. *J Clin Psychiatry*. 2001;62(Suppl 7):22-31.
52. Stahl SM, Mignon L, Meyer JM. Which comes first: atypical antipsychotic treatment or cardiometabolic risk? *Acta Psychiatr Scand*. 2009;119(7):171-9.
53. Drugi MD, Priori S. Cardiovascular risks of atypical antipsychotic drug treatment. *Pharmacoevidenciol Drug Saf*. 2007;16:882-90.
54. Brooks JO 3rd, Chang HS, Krasnykh O. Metabolic risks in older adults receiving second-generation antipsychotic medication. *Curr Psychiatry Rep*. 2009;11(4):33-40.
55. Estudio CATIE URL: <http://www.catie.unc.edu> 1.3.2012
56. Daumit GL, Goff DC, Meyer JM, Davis VG, Nasrallah HA, McEvoy JP, et al. Antipsychotic effects on estimated 10-year coronary heart disease risk in the CATIE schizophrenia study. *Schizophr Res*. 2008;105(1-3):175-87.
57. Reist C, Mintz J, Albers LJ, Jamas MM, Szabo S, Ozdemir V. Second-generation antipsychotic exposure and metabolic related disorders in patients with schizophrenia. *J Clin Psychopharmacol*. 2007;27:46-51.
58. Tosh G, Clifton A, Bachner M. General physical health advice for people with serious mental illness. *Schizophrenia Bull*. 2011;37:671-3.
59. De Hert M, Hanssens L, van Winkel R, Wampers M, Van Eyck D, Scheen A, et al. Reversibility of antipsychotic treatment-related diabetes in patients with schizophrenia: a case series of switching to ARIPE. *Diabetes Care*. 2006;29:2329-30.
60. Ried LD, Renner BT, McConkey JR, Bengtson MA, Lopez LM. Increased cardiovascular risk with second-generation antipsychotic agent switches. *J Am Pharm Assoc*. 2006;46:491-501.
61. Kamphuis H, Arends J, Timmerman L, van Marle J, Kappert J. Myocarditis and cardiomyopathy: underestimated complications resulting from clozapine therapy. *Tijdschr Psychiatr*. 2010;52:223-33.
62. Montes JM, Rodriguez JL, Balbo E, Sopolana P, Martin E, Soto JA, et al. Improvement in antipsychotic-related metabolic disturbances in patients with schizophrenia switched to ziprasidone. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2007;30:383-8.
63. Meyer JM. Antipsychotics and metabolics in the post-CATIE era. *Curr Top Behav Neurosci*. 2010;4:23-42.
64. Seeman MV. Secondary effects of antipsychotics: women at greater risk than men. *Schizophr Bull*. 2009;35(5):937-48.
65. Newcomer JW, Haupt DW. The metabolic effects of antipsychotic medications. *Can J Psychiatry*. 2006;51:480-91.
66. Haupt DW. Differential metabolic effects of antipsychotic treatments. *Eur Neuropsychopharmacol*. 2006;1(Suppl 3):149-55.
67. Scheepers-Hoeks AM, Wessels-Basten SJ, Scherders MJ, Bravenboer B, Loonen AJ, Kleppe RT, et al. Schizophrenia and antipsychotics associated with the metabolic syndrome. *An*

- overview. *Tijdschr Psychiatr.* 2008;50:645-54.
68. Perez-Iglesias R, Crespo-Facorro B, Martinez-Garcia O, et al. Weight gain induced by haloperidol, risperidone and olanzapine after 1 year: findings of a randomized clinical trial in a drug-naïve population. *Schizophr Res.* 2008;99:13-22.
69. Birkenaes AB, Birkeland KI, Engh JA, Faerden A, Jonsdottir H, Ringen PA, et al. Dyslipidemia independent of body mass in antipsychotic-treated patients under real-life conditions. *J Clin Psychopharmacol.* 2008;28:132-7.
70. Casey DE. Dyslipidemia and atypical antipsychotic drugs. *J Clin Psychiatry.* 2004;65(Suppl 18):27-35.
71. Manschreck TC, Boshes RA. The CATIE schizophrenia trial: results, impact, controversy. *Harv Rev Psychiatry.* 2007;15:245-58.
72. Bai YM, Lin CC, Chen JY, LinCY, Su TP, Chou P. Association of initial antipsychotic response to clozapine and long-term weight gain. *Am J Psychiatry.* 2006;163:1276-9.
73. Kaplan & Sadock's *Synopsis of Psychiatry: Behavioral Sciences/Clinical Psychiatry.* Tenth Edition. Lippincott Williams & Wilkins, 2007; p. 468-97.
74. Citrome LL, Holt RIG, Zachry WM, Clewell JD, Orth PA, Karagianis JL, et al. Risk of Treatment-Emergent Diabetes Mellitus in Patients Receiving Antipsychotics. *Ann Pharmacother.* 2007;41:1593-603.
75. Del Valle MC, Loebel AD, Murray S, Yang R, Harrison DJ, Cuffel BJ. Change in framingham risk score in patients with schizophrenia: a post hoc analysis of a randomized, double-blind, 6-week trial of ziprasidone and olanzapine. *Prim Care Companion J Clin Psychiatry.* 2006;8:329-33.
76. Mehta S, Johnson ML, Chen H, Aparasu RR. Risk of cerebrovascular adverse events in older adults using antipsychotic agents: a propensity-matched retrospective cohort study. *J Clin Psychiatry.* 2010;71:689-98.