

Luis Gutiérrez-Rojas¹
Susana Pulido²
Jose R. Azanza³
Miguel Bernardo⁴
Luis Rojo⁵
Francisco J. Mesa²
Jose M. Martínez-Ortega⁶

La evaluación de factores de riesgo y el asesoramiento durante 12 meses reduce el riesgo metabólico y cardiovascular en pacientes con trastornos del espectro esquizofrénico con sobrepeso u obesidad: Estudio CRESSOB

¹Psychiatry Service, San Cecilio University Hospital, Granada, Spain

²Pfizer GEP, Medical Unit, Alcobendas, Madrid, Spain

³Department of Pharmacology, Investigation Unit, University Hospital, University of Navarra, Pamplona, Spain

⁴Institut d'Investigacions Biomèdiques August Pi i Sunyer (IDIBAPS), Barcelona, Spain. Centro de Investigación Biomédica en Red de Salud Mental (CIBERSAM), Spain. Barcelona Clinic Schizophrenia Unit, Hospital Clinic de Barcelona, Spain. Department of Psychiatry & Clinical Psychobiology, University of Barcelona, Spain

⁵Department Unit, Hospital La Fe, Valencia, Spain

⁶Department of Psychiatry and CTS-549 Research Group, Institute of Neurosciences, Center for Biomedical Research (CIBM), University of Granada, Granada, Spain

Introducción. Se ha asociado la presencia del síndrome metabólico (SM) y de factores de riesgo cardiovascular (FRC) a pacientes con esquizofrenia. El principal objetivo es evaluar la evolución de los FRC y la prevalencia del SM durante 12 meses en una cohorte de pacientes con sobrepeso diagnosticados de esquizofrenia esquizofreniforme o de trastorno esquizoafectivo a la que se aplicaron las recomendaciones para la evaluación y control del riesgo cardiovascular.

Método. El estudio del control del riesgo metabólico y cardiovascular en pacientes con esquizofrenia y sobrepeso [*Control of Metabolic and Cardiovascular Risk in Patients with Schizophrenia and Overweight* (CRESSOB)] es un estudio de 12 meses, observacional, prospectivo, abierto, multicéntrico, naturalístico que incluye 109 centros de salud mental en España. El estudio incluyó un total de 403 pacientes, de los cuales se recopilaron todas las variables relacionadas con FRC y SM en 366 pacientes. De esos 366, 286 completaron el seguimiento, (basal, a los 3, 6 y 12 meses) en el que se llevaron a cabo un examen físico completo y una analítica de sangre (glucosa, colesterol y triglicéridos), se les preguntó sobre hábitos de salud (tabaco, dieta y ejercicio) y se les ofreció una serie de recomendaciones para prevenir el riesgo cardiovascular y el SM.

Resultados. Un total de 403 pacientes fueron incluidos en el estudio, 63% hombres, de mediana edad [media 40,5 años; DE: (10,5)]. Transcurridos 12 meses, el estudio mostró descensos estadísticamente significativos en el peso ($p < 0,0001$), circunferencia de la cintura ($p < 0,0001$), IMC ($p < 0,0001$), glucosa en sangre ($p = 0,0034$), colesterol total ($p < 0,0001$), colesterol HDL ($p = 0,02$), colesterol LDL ($p = 0,0023$) y triglicéridos ($p = 0,0005$). Hubo una reducción significativa en el porcentaje de fumadores ($p = 0,0057$) y en el riesgo de enfermedad cardíaca a 10 años ($p = 0,0353$).

Conclusión. Los pacientes con sobrepeso y esquizofrenia que reciben cuidado médico apropiado, incluyendo la monitorización de FRC y el control de los hábitos de salud, experimentan mejora en la mayoría de los FRC.

Palabras clave: Esquizofrenia, Síndrome Metabólico, Sobrepeso, Trastorno cardiovascular

Actas Esp Psiquiatr 2016;44(1):20-9

Risk factor assessment and counselling for 12 months reduces metabolic and cardiovascular risk in overweight or obese patients with schizophrenia spectrum disorders: The CRESSOB study

Background. Metabolic syndrome (MS) and cardiovascular risk factors (CRF) have been associated with patients with schizophrenia. The main objective is to assess the evolution of CRF and prevalence of MS for 12 months in a co-

Correspondencia:
Luis Gutiérrez-Rojas, M.D., Ph.D.
Department of Psychiatry, Faculty of Medicine
Av. Madrid 11
18071 Granada, España
Tel.: (+34) 958 240704
Fax (+34) 958 240730
Correo electrónico: gutierrezrojas@hotmail.com

hort of overweight patients diagnosed with schizophrenia schizopreniform disorder or schizoaffective disorder in which the recommendations for the assessment and control of metabolic and cardiovascular risk were applied.

Methods. The Control of Metabolic and Cardiovascular Risk in Patients with Schizophrenia and Overweight (CRESSOB) study is a 12-month, observational, prospective, open-label, multicentre, naturalistic study including 109 community mental health clinics of Spain. The study included a total of 403 patients, of whom we could collect all variables related to CRF and MS in 366 patients. Of these 366 patients, 286 completed the follow-up, (baseline, months 3, 6 and 12) where they underwent a complete physical examination and a blood test (glucose, cholesterol and triglycerides), they were asked about their health-related habits (smoking, diet and exercise) and they were given a series of recommendations to prevent cardiovascular risk and MS.

Results. A total of 403 patients were included, 63% men, mean age (mean; (SD)) 40.5 (10.5) years. After 12 months, the study showed statistically significant decrease in weight ($p < 0.0001$), waist circumference ($p < 0.0001$), BMI ($p < 0.0001$), blood glucose ($p = 0.0034$), total cholesterol ($p < 0.0001$), HDL cholesterol ($p = 0.02$), LDL cholesterol ($p = 0.0023$) and triglycerides ($p = 0.0005$). There was a significant reduction in the percentage of smokers ($p = 0.0057$) and in the risk of heart disease at 10 years ($p = 0.0353$).

Conclusion. Overweight patients with schizophrenia who receive appropriate medical care, including CRF monitoring and control of health-related habits experience improvements with regard to most CRFs.

Key Words: Schizophrenia, Metabolic Syndrome, Overweight, Cardiovascular Disease

INTRODUCCIÓN

Más de dos tercios de los pacientes con esquizofrenia, comparados con aproximadamente la mitad de la población general, muere debido a mortalidad cardíaca.¹ Los pacientes con trastornos del espectro esquizofrénico presentan frecuentemente factores de riesgo cardiovascular (FRC) y síndrome metabólico (SM),²⁻⁵ sumado a un estilo de vida no saludable que incluiría el tabaquismo,^{6,7} abuso de alcohol o cafeína,⁸ falta de ejercicio,^{8,9} y dietas ricas en grasa y azúcares y pobres en frutas y verduras.^{10,11} Este riesgo de enfermedad cardiovascular ya elevado, está exacerbado por el uso en aumento de algunos agentes antipsicóticos, especialmente de la olanzapina y la clozapina, que están asociados con FRC y SM.¹²⁻¹⁷ Consecuentemente, la población psiquiátrica ha incrementado su mortalidad cardiovascular¹⁸ y por tanto presenta una expectativa de vida menor que la población general.¹ A pesar de que estudios transversales han evalua-

do la prevalencia del SM en pacientes con esquizofrenia, los datos en estudios longitudinales son pocos.

A la vista la vista de estos datos, se publicaron guías clínicas en EE.UU.,¹⁹ Europa²⁰ y España,^{21,22} recomendando la evaluación y el control del riesgo metabólico y cardiovascular en pacientes con esquizofrenia. Los expertos sugieren que debería llevarse a cabo un estudio inicial de *screening*, a todos los pacientes con esquizofrenia, informándoles a ellos y a sus familiares sobre los FRC y la necesidad de prevención.²⁰ Además, las intervenciones conductuales en estos pacientes centradas en modificaciones de la actividad física y la dieta pueden prevenir futuros FRC (p. ej. obesidad).^{23,24} Estos tipos de intervenciones no farmacológicas que incluyen asesoramiento, técnicas de modificación de conducta o psicoeducación son más simples y menos costosas que algunos tratamientos cognitivo-conductuales y podrían tener una eficacia similar.²³

Nuestra hipótesis es que el mero hecho de evaluar e informar sobre los FRC a pacientes con trastornos del espectro de la esquizofrenia y a sus familiares podría ser eficaz en el control de los mismos. El objetivo principal de este estudio era analizar si la frecuencia de FRC a 10 años varía en pacientes con trastornos del espectro de la esquizofrenia con sobrepeso u obesidad tras el control y asesoramiento sobre estilo de vida saludable durante un período de 12 meses. Así mismo, en caso de que hubiese una mejora a nivel físico, queremos saber si dicha mejora se asocia a una reducción de los síntomas mentales y de la discapacidad y a un mejor funcionamiento global.

MÉTODO

Muestra

El estudio de control del riesgo metabólico y cardiovascular en pacientes con esquizofrenia y sobrepeso (Estudio CRESSOB) es un estudio a 12 meses, naturalístico y multicéntrico que incluye 109 centros de salud mental de todo el territorio español. Este estudio se llevó a cabo entre junio de 2007 y junio de 2009. Cada centro de salud mental reclutó 4 pacientes consecutivos con diagnóstico de esquizofrenia, trastorno esquizofreniforme o trastorno esquizoaectivo. Todos los participantes fueron evaluados mediante la versión clínica de la Entrevista Clínica Estructurada,²⁵ como se especifica en los criterios del Manual diagnóstico y estadístico de los trastornos mentales, cuarta edición texto revisado (DSM-IV-TR).²⁶ Sólo fueron incluidos en el estudio los pacientes con sobrepeso u obesos [con índice de masa corporal (IMC) ≥ 25 kg/m²]. Se excluyeron pacientes menores de 18 años, que sufrieran retraso mental o disfunción cognitiva grave y aquellos incluidos en ensayos clínicos.

El estudio incluyó un total de 403 pacientes, de los cuales se recopilaron todas las variables relacionadas con FRC y SM en 366 pacientes. De esos 366, 286 completaron el seguimiento. La muestra incluida en la línea basal se describe al detalle en un informe previo.²⁷

Instrumentos de medida y procedimiento

El estudio comprendía las siguientes sesiones: sesión 1 (línea basal: día 1), sesión 2 (a los 3 meses), sesión 3 (a los 6 meses) y sesión 4 (sesión final: a los 12 meses). La agenda de las sesiones y los resultados de los procedimientos de investigación realizados en cada visita se muestran en la tabla 1. Tras explicar el procedimiento de manera exhaustiva, todos los participantes dieron su consentimiento informado por escrito, siguiendo el protocolo para pacientes aprobado por el Comité de Revisión Institucional de la Clínica Universidad de Navarra. Esta investigación cumple los principios de la declaración de Helsinki respecto a la investigación médica en humanos.²⁸

En la entrevista basal, se recogieron datos sociodemográficos (sexo, edad, estado civil, número de hermanos e hijos, años de educación formal y estado ocupacional) y datos clínicos [historia médica y psiquiátrica, historia de riesgo cardiovascular personal y familiar, abuso de sustancias (ta-

baco, alcohol y drogas ilegales), y hábitos de estilo de vida, incluyendo dieta y actividad física]. En esta primera sesión, se llevó a cabo un examen físico exhaustivo que incluía la toma de medidas de peso, altura, circunferencia de la cintura y presión sanguínea; y se recogieron muestras de sangre en ayunas para determinar niveles de glucosa, colesterol total, lipoproteína de alta densidad (colesterol HDL), lipoproteína de baja densidad (colesterol LDL) y triglicéridos. En línea con los criterios de la Organización Mundial de la Salud (OMS), se calculó el índice de masa corporal (IMC) como peso en kilogramos dividido entre el cuadrado de la altura en metros incluyendo en el estudio aquellos pacientes con sobrepeso u obesidad ($BMI \geq 25 \text{ kg/m}^2$). El tratamiento farmacológico para los sujetos fue decidido por el clínico. Se utilizó una combinación de dos o más antipsicóticos en un 58% de los sujetos; los antipsicóticos más utilizados en los sujetos incluidos inicialmente en el estudio fueron ziprasidona, risperidona y olanzapina (49,8%, 37,3% y 24,2% de la muestra). También recibieron otros tratamientos farmacológicos como hipnóticos/ansiolíticos prescritos el 43,9%, antiepilépticos el 22,1% y antidepresivos el 20,0%. Se prescribió medicación anticolinérgica para los trastornos del movimiento al 14,4%.

El riesgo cardiovascular se estimó utilizando la función de Framingham, que se calcula a partir de los valores de edad, sexo, colesterol total, colesterol HDL, presión arterial

Tabla 1	Agenda de resultados de la evaluación de investigación			
	Sesión 1	Sesión 2 Mes 3	Sesión 3 Mes 6	Sesión 4 Mes 12
Criterios de selección	X			
Datos sociodemográficos	X			
Comorbilidades	X			
Antecedentes personales y familiares de riesgo cardiovascular.	X			
Examen físico (Presión sanguínea, peso, altura, circunferencia de la cintura)	X	X	X	X
Tabaquismo	X	X	X	X
IMC	X	X	X	X
VARIABLES metabólicas (Glucosa, colesterol, triglicéridos)	X	X	X	X
Riesgo cardiovascular (Framingham, puntuación)	X	X	X	X
Habitos de estilo de vida (dieta y actividad física)	X			X
PANSS	X		X	X
Criterios de remisión (PANSS)			X	X
GAF	X	X	X	X
EQ-5D	X	X	X	X
Tratamiento y cambios	X	X	X	X

IMC = Índice de masa corporal; PANSS = Escala de Síntomas Positivos y Negativos; GAF = Medida de funcionamiento global; EQ-5D = Euro Quality of Life-5 dimensions

sistólica, diabetes y tabaquismo.³⁰ Esta función es un modelo de probabilidad matemática obtenida mediante técnicas de análisis multivariante de estudios de seguimiento de los individuos en la población general, en la que la incidencia de un evento de enfermedad coronaria fatal o no fatal (incluida además cualquier tipo de enfermedad coronaria fatal, angina de pecho, infarto de miocardio no fatal, isquemia coronaria, insuficiencia cardíaca congestiva, claudicación intermitente o isquemia arterial periférica) se relaciona con factores de riesgo individuales para cada sujeto. Para considerar la presencia de SM en este estudio se utilizó la definición del Programa de Educación Nacional del Colesterol.³¹

Se utilizó la versión española de la Escala de Síntomas Positivos y Negativos (PANSS)³² para determinar la gravedad de los trastornos del espectro esquizofrénico.³³ La escala PANSS también se utilizó para determinar la remisión transversal.³⁴

Por último, para evaluar el funcionamiento se utilizaron dos escalas. En primer lugar, la Evaluación Global de Funcionamiento (GAF), una escala numérica utilizada para calificar el funcionamiento social, ocupacional y psicológico. Una puntuación GAF de 60 o más se considera umbral para el buen funcionamiento.³⁵ En segundo lugar, el cuestionario *Euro Quality of Life-5 dimensions*,³⁶ un sistema descriptivo de la calidad de vida relacionada con la salud que consta de cinco dimensiones (movilidad, autocuidado, actividades habituales, dolor/malestar, ansiedad/depresión). Ambas escalas han sido validadas para pacientes con esquizofrenia.^{37,38}

Información sobre riesgo cardiovascular

En concordancia con las recomendaciones de la Asociación Europea de Psiquiatría²⁰ y otro panel de expertos,³⁹ facilitamos información al paciente y a la familia en la visita basal y en cada sesión.

Esta información consistía en recomendar la necesidad de tener un peso corporal adecuado y una dieta saludable (comer más frutas y verduras, fibra y pescado, y menos sal y alimentos grasos). También se animaba a los pacientes a dejar de fumar y reducir el consumo de alcohol a una bebida al día, así como a aumentar el ejercicio físico. Finalmente, se informó a los pacientes de la necesidad de un control adecuado de la presión sanguínea, la glucosa en sangre y el perfil lipídico, derivándoles a sus médicos de familia o especialistas para el tratamiento con agentes antihipertensivos, estatinas o agentes reductores del azúcar, en caso de ser necesario.

Todas estas recomendaciones se resumieron en un folleto explicativo que se entregó tanto al paciente como a sus familiares o cuidadores primarios.

Análisis estadístico

El análisis estadístico se realizó mediante el paquete estadístico SAS versión 8.2. Se analizaron las variables cuantitativas y cualitativas utilizando medidas de tendencia central (media, mediana) y de dispersión [intervalo de confianza del 95% (IC)]. Las variables cualitativas se definieron de acuerdo a sus frecuencias absolutas y relativas. Las variables dimensionales y frecuencias se compararon mediante pruebas paramétricas o no paramétricas, según la adecuación. La prevalencia individual de cada factor de riesgo cardiovascular (Framingham) y la prevalencia de SM se estimaron por el método directo, cálculo de los intervalos de confianza del 95% correspondientes. Los cambios entre el inicio y los 12 meses de las variables clínicas y FRC se examinaron mediante la prueba de McNemar y la prueba t de Student para muestras apareadas. La falta de información posterior a la línea basal (debido a abandono anticipado o a pérdida de sesiones) se extrapoló utilizando la última observación realizada siguiendo el (LOCF) algoritmo. Todas las pruebas estadísticas fueron de 2-colas y se consideró estadísticamente significativa una $p \leq 0,05$.

RESULTADOS

Las características sociodemográficas de la muestra en el inicio del estudio se resumen en la Tabla 2. La proporción de varones fue del 62% y la edad media de los participantes fue de 40,5 (IC del 95%=39,4-41,5) años.

Como se muestra en la Tabla 3, después de 12 meses, los pacientes con trastorno de espectro esquizofrénico con sobrepeso u obesidad que recibieron asesoramiento adecuado en relación con los hábitos de vida saludables y el control rutinario de FRC mostraron una disminución significativa de los parámetros antropométricos (peso, IMC y circunferencia de la cintura) y analíticos (glucosa en sangre, colesterol total, colesterol LDL, y triglicéridos); y un incremento significativo del colesterol HDL. Además, la proporción de fumadores disminuyó significativamente después del periodo de seguimiento (Tabla 3). Desde el inicio hasta el mes 12 se produjo un aumento significativo de los sujetos que controlaban el consumo de grasas saturadas/colesterol (27% vs 41,9%; $p < 0,001$), o que consumían una dieta rica en fibra (40,3% vs 45,3%; $p = 0,0181$). Por último, la proporción de sujetos que no realizaban actividad física disminuyó significativamente desde el inicio al mes 12 (30% y 19%, respectivamente; $p < 0,001$).

De acuerdo con la ecuación de Framingham calibrada, hubo una reducción significativa del riesgo de un evento coronario a los 10 años desde el inicio al mes 12. (8,4; 95% CI=7,4-9,41 vs 7,8; 95% CI=6,93-8,75; $p = 0,0353$). La prevalencia del SM se redujo del 62,3% al inicio a 60,2% a los 12 meses, tanto para hombres y mujeres, pero este cambio no fue estadísticamente significativo ($p = 0,695$).

Tabla 2	Características demográficas		
	Total N=403	Hombres N=254 (63%)	Mujeres N= 149 (37%)
Edad (años)	n=381	n=228	n=138
Media (95% IC)	40,5 (39,4-41,5)	39,0 (37,6-40,3)	43,1 (41,3-44,8)
Edad, n (%)	n=381	n=228	n=138
<30 años	63 (16,5%)	49 (21,5%)	11 (8%)
30-39 años	129 (33,9%)	83 (36,4%)	42 (30,4%)
40-50 años	115 (30,2%)	60 (26,3%)	51 (37%)
>50 años	74 (19,4%)	36 (15,8%)	34 (24,6%)
Peso inicial (kg)	n=363	n=220	n=127
Media (95% IC)	93,4 (91,6-95,3)	99,6 (97,2-101,9)	84,0 (81,6-86,4)
IMC (kg/m²)	n=363	n=221	n=126
Media (95% IC)	32,76 (32,2-33,3)	33,2 (32,4-33,9)	32,52 (31,7-33,3)
Obesidad (criterios OMS), n (%)	n=363	n=221	n=126
Sobrepeso (IMC = 25.0 - 29.9 kg/m ²)	114 (31,4%)	63 (28,5%)	41 (32,5%)
Obesidad I (IMC = 30.0 - 34.9 kg/m ²)	151 (41,6%)	90 (40,7%)	55 (43,7%)
Obesidad II (IMC = 35.0 - 39.9 kg/m ²)	67 (18,5%)	48 (21,7%)	19 (15,1%)
Obesidad Mórbida (IMC ≥ 40 kg/m ²)	31 (8,5%)	20 (9%)	11 (8,7%)
Tabaquismo	n=375	n=229	n=130
Fumadores, n (%)	196 (52,03%)	142 (62%)	49 (37,7%)
Duración de la enfermedad	n=349	n=212	n=124
Años (95% IC)	13,52 (12,6-14,5)	13,30 (12,1-14,5)	13,80 (12,1-15,46)
Historia familiar de enfermedad CV	n=369	n=228	n=125
Sujetos con enfermedad, n (%)	224 (60,7%)	134 (58,8%)	80 (64%)
Historia familiar de diabetes	n=356	n=224	n=116
Sujetos con diabetes, n (%)	117 (32,9%)	71 (31,7%)	39 (33,6%)
Historia familiar de dislipemia	n=346	n=214	n=116
Sujetos con dislipidemia, n (%)	176 (50,9%)	108 (50,5%)	61 (52,6%)

N = Número total de sujetos; IC = Intervalo de confianza; IMC = Índice de masa corporal; OMS = Organización Mundial de la Salud; CV = Cardiovascular

Los síntomas psicóticos mejoraron significativamente en la última sesión en comparación con los observados en el inicio en la puntuación total de la PANSS (80,7±25,4 vs 69,7±24,9; p<0,001) tanto en los síntomas positivos (17,4±7,4 vs 14,4±6,2; p<0,001) como en los negativos (23,3±8,2 vs 20,1±7,8; p<0,001). Además, la proporción de sujetos que alcanzaron los criterios de remisión sintomática (de acuerdo a la puntuación de la PANSS) aumentó significativamente desde el inicio hasta el final del seguimiento (22,5% y 49,2%, respectivamente; p<0,001).

Al final del estudio, se encontró una mejoría estadísticamente significativa en la puntuación GAF (52,7±15,2 vs 60,3±14,9; p<0,0001). La proporción de sujetos que tenían

una puntuación de 60 o más en el GAF fue significativamente mayor al final del estudio que en la línea basal (52,6% y 33% respectivamente; p<0,0001). La puntuación media total en el EQ-5D se incrementó significativamente desde el inicio hasta el mes 12 (59,4±16,9 y 66,8±14,4, respectivamente; p<0,001).

DISCUSIÓN

En nuestro estudio después de 12 meses de seguimiento, los sujetos con trastornos del espectro esquizofrénico y con IMC≥25 que recibieron la atención médica adecuada, cuyos hábitos de estilo de vida se controlaron y cuyos FRC fueron monitoreados rutinariamente, tuvieron reducciones

Tabla 3		Cambios en los factores metabólicos y cardiovasculares			
Variables	N	Inicio	12 meses	Valor de p*	
Peso (kg) Media (±DE)	363	93,4 (17,9)	91,4 (18,1)	p<0,0001	
IMC(kg/m ²) Media (±DE)	363	32,8 (5,1)	32,1 (5,3)	p<0,0001	
Circunferencia de cintura (cm) Media (±DE)	296	113,0 (16,7)	110,7 (16,4)	p<0,0001	
Glucosa en sangre (mg/dl) Media (±DE)	287	103,1 (26,5)	99,2 (21,0)	p=0,0034	
Colesterol Total (mg/dl) Media (±DE)	289	219,9 (47,5)	211,5 (42,1)	p<0,0001	
Colesterol HDL (mg/dl) Media(±DE)	229	47,5 (17,1)	49,5 (16,2)	p=0,02	
Colesterol LDL (mg/dl) Media (±DE)	217	139,7 (42,5)	132,9 (36,5)	p=0,0023	
Triglicéridos (mg/dl) Media (±DE)	275	174,1 (91,4)	161,1 (77,6)	p=0,0005	
PAD (mmHg) Media (±DE)	322	78,8 (10,8)	79,2 (9,9)	p=0,395	
Tabaquismo Fumadores, n (%)	375	196 (52,3)	188 (50,1)	p=0,0057	

N = número total de sujetos; DE = Desviación estándar; IMC = Índice de masa corporal; PAD = Presión arterial diastólica
Valor de p* para cambio desde el inicio a 12 meses, basado en la prueba de McNemar; p≤0,05 se consideró como estadísticamente significativa

en la mayoría de los factores de riesgo cardiovasculares modificables y metabólicos (peso corporal, circunferencia de la cintura, índice de masa corporal, glucemia, perfil lipídico y tabaquismo), así como una reducción en el riesgo a 10 años de episodios de enfermedad coronaria. Además, hubo una mejora significativa en la sintomatología psiquiátrica, así como en el funcionamiento y en el estado de salud. Los pacientes también mejoraron sus hábitos alimentarios, con una dieta saludable y más ejercicio físico al final del estudio. Por otra parte, esta mejora física se asoció con una reducción en los síntomas mentales (medida por la escala PANSS) y en la discapacidad (medida por GAF y EQ-5D).

Uno de los puntos fuertes de este estudio es que se trata de un estudio multicéntrico, naturalístico realizado en pacientes típicos que se encuentran en la práctica clínica habitual y que su duración fue la suficiente para observar efectos sobre los parámetros a evaluar (12 meses). El estudio se realizó en pacientes de toda España, por lo que nuestros resultados se pueden extrapolar a países con características similares. El estudio muestra que, al analizar una muestra de pacientes de alto riesgo (pacientes con sobrepeso y con trastornos del espectro esquizofrénico), pueden reducirse fácilmente sus FRC simplemente monitorizándolos y evaluándolos.

Las limitaciones incluyen el hecho de que no se dispone de datos sobre los pacientes que abandonaron el seguimiento, y que los médicos no pudieron obtener todas las variables de estudio de todos los pacientes. En nuestro estudio el 22% de los pacientes no completaron el estudio. La principal razón para la interrupción del estudio fue la pérdida del seguimiento (82,5%), la mayoría (55%) se produjo durante los tres primeros meses del estudio. Sin embargo, esta tasa de deserción es menor de lo esperado en los estudios realizados en pacientes con esquizofrenia. El porcentaje de abandonos del estudio CATIE debido a la decisión de los pacientes, así como otros motivos no relacionados con la falta de eficacia o tolerabilidad fue del 35%.⁴² Wahlbeck⁴³ también señaló que un tercio de los sujetos se retiró de los ensayos de fármacos antipsicóticos.

Aunque nuestro análisis se basa solamente en los datos obtenidos, algunos de los resultados podrían estar sesgados, probablemente, en el sentido de que las diferencias obtenidas podrían ser ligeramente más pequeñas, al ser los pacientes que se pierden durante el seguimiento los que generalmente tienen peor rendimiento físico y mental. Por otra parte, el hecho de que no hubo un grupo de control nos impidió comparar cifras de prevalencia de SM y CRF (ver figuras). En este sentido, nuestro estudio no tiene el poder

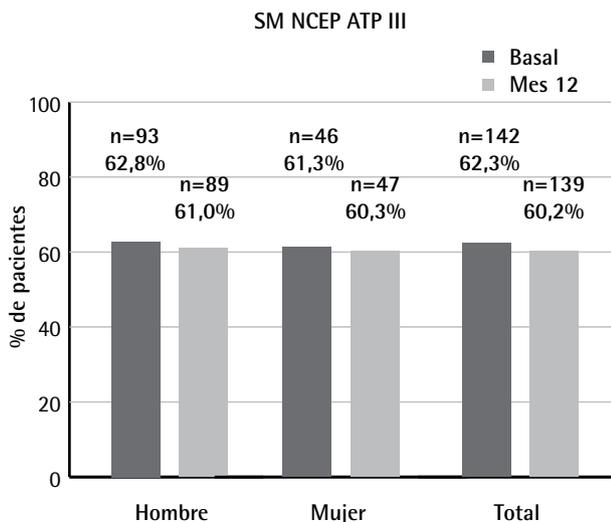
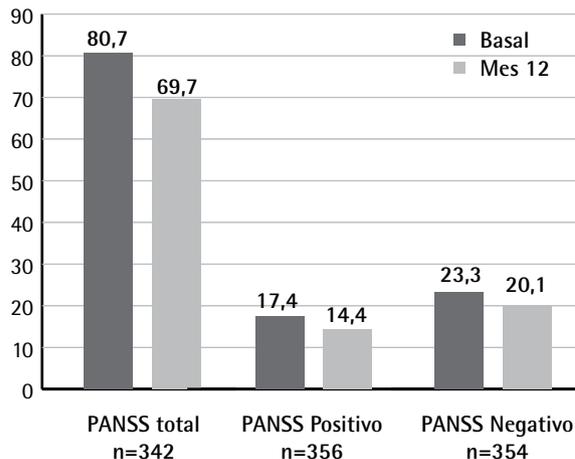
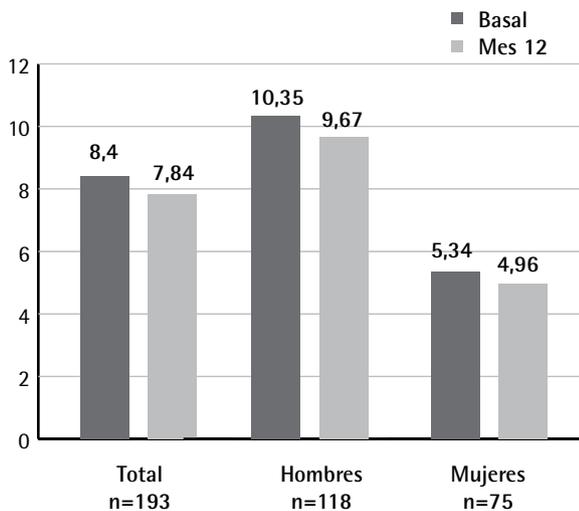


Figura 1 Prevalencia de parámetros del SM en pacientes medidos mediante los criterios SM NCEP/ATP III



Todas las diferencias son estadísticamente significativas (p=0,0001)

Figura 3 Reducción en la puntuación de la PANSS



Todas las diferencias son estadísticamente significativas (p=0,0353)

Figura 2 Riesgo de accidentes coronario a 10 años (Framingham)

estadístico de los ensayos clínicos aleatorizados (ver para un meta-análisis⁴⁴) y no es posible concluir que el seguimiento y el asesoramiento tuvieron efecto sobre los resultados metabólicos.

La prevalencia tanto del SM (62,3%) como de los FRC es la mayor encontrada en un grupo de pacientes con es-

quizofrenia tanto en estudios internacionales,^{4,41,44} como españoles^{16,45}. Esto puede deberse a que este estudio se llevó a cabo en pacientes de alto riesgo, todos los sujetos tenían sobrepeso. Respecto al riesgo coronario a 10 años (Framingham), los resultados encontrados son similares a los de McCreddie¹¹ (10,5% en hombres y 7% en mujeres) y más altos a los presentados por Bobes⁴⁵ (8,3% en hombres y 4,5% en mujeres) y Goff⁴⁶ (9,4% en hombres y 6,3% en mujeres). Nuestros resultados son ligeramente superiores para los hombres y más bajos para las mujeres, por lo que podría ser que incluir pacientes con sobrepeso tenga mayor impacto en los hombres.

Los pacientes con trastornos del espectro de la esquizofrenia presentan con frecuencia FRC como obesidad,^{47,48} diabetes mellitus tipo 2,^{5,49} dislipemia,^{3,50} hipertensión³ y SM^{2,4,41,44,51}. El hallazgo más importante de este estudio es la reducción de todos estos factores (excepto la hipertensión) causados por el SM. Aunque la reducción encontrada en la prevalencia del SM no fue estadísticamente significativa, se podría alcanzar la significación si este tipo de intervención se aplicará por un período más largo de 12 meses en contraste con otros programas de mayor duración (para una revisión ver²⁴).

La mejora en la reducción de peso que se encuentra es similar a la que resulta de los tratamientos cognitivo-conductuales y psico-educativos (para una revisión ver^{23,24}). Sin embargo, esta intervención es mucho más simple, no implica formación adicional y puede ser aplicada por personal médi-

co general (como enfermeras). Por otra parte, este estudio es también más amplio dado que no sólo muestra una reducción en el peso, como estudios anteriores (para un meta-análisis ver⁴⁰), sino que también encuentra una mejora en otros FRC.

El porcentaje de fumadores en nuestra muestra fue similar al de estudios previos.⁶ Se encontró una reducción estadísticamente significativa de más de dos puntos en este porcentaje. Se ha documentado que una reducción del 10% en los niveles de colesterol da como resultado una reducción del 30% en riesgo de enfermedad cardiovascular (ECV), una disminución de la presión arterial del 4% al 6% disminuye el riesgo de ECV en un 15%, mantener un IMC de menos de 25 reduce el riesgo de 35% a 55%¹ y los fumadores con esquizofrenia que dejan el tabaco se beneficiarían de una reducción de cerca del 75% en la probabilidad de un evento de riesgo cardiovascular a 10 años por encima del 10%⁶.

La mejora en los FRC, junto con mejores hábitos alimentarios (dieta más sana y más ejercicio físico) se asoció en nuestra muestra con una reducción de los síntomas mentales (medidos por la PANSS), y una mejora del rendimiento general y de la calidad de vida (medidos por GAF y EuroQoL). Hasta donde sabemos, este es el primer estudio no intervencionista que encuentra que los pacientes con trastornos del espectro esquizofrénico que participan en una intervención de seguimiento cardiovascular y metabólico no sólo mejoran ambos aspectos, sino que también muestran alivio de los síntomas de su enfermedad. Estudios recientes afirman que el SM agravaría la lesión de la función cognitiva en la esquizofrenia crónica;⁵² este tipo de asociación entre salud física y mental se había encontrado anteriormente sólo en ensayos clínicos, en los que estos aspectos se mejoraron mediante medicación antipsicótica y no con un programa no intervencionista.^{53,54}

Nuestro estudio muestra que una intervención sencilla y económica ayudaría a reducir drásticamente los FRC en un grupo de pacientes que, según algunos estudios, no suelen recibir un tratamiento adecuado para estas condiciones, ya sea por no ser derivados a especialistas o porque muestran pobre adhesión a los tratamientos prescritos.^{4,5,55} Estos parámetros con frecuencia no son medidos y controlados por la comunidad psiquiátrica. Por otra parte, los pacientes jóvenes son más sensibles a los problemas de imagen corporal y de autoestima, transformando así el aumento de peso en discriminación social y estigma;^{56,57} esto puede agravar el incumplimiento farmacológico habitual que caracteriza a los pacientes más jóvenes, menos dispuestos a adherirse a regímenes farmacológicos.^{58,59}

FINANCIACIÓN Y OTROS APOYOS

Este estudio ha sido patrocinado por Pfizer. Pfizer ha contribuido en el diseño del estudio y ha aprobado el pro-

yecto final del manuscrito. Un CRO, European Biometrics Institute, fue contratado por Pfizer para realizar el estudio, incluyendo logística, seguimiento, gestión de datos y análisis estadístico. Pfizer supervisó todo el proceso del estudio.

CONFLICTO DE INTERESES

L. Gutiérrez-Rojas ha dado conferencias y ha sido miembro del consejo asesor de Bristol-Myers Squibb, Janssen-Cilag, Astra-Zeneca, Rovi, Lundbeck, Lilly, Otsuka, GSK y Pfizer. S. Pulido y F.J. Mesa son empleados de Pfizer. J.R. Azanza ha dado conferencias y ha sido miembro del consejo asesor Janssen-Cilag, Pfizer, Astra-Zeneca, GSK, Roche, Novartis, Recordati, Norgine, Gilead, Astellas, MSD y Sanofi. M. Bernardo ha dado conferencias y ha sido miembro del consejo asesor de Bristol-Myers Squibb, Eli Lilly, Janssen-Cilag, Mylan, Organon y Pfizer. L. Rojo ha dado conferencias y ha sido miembro del consejo asesor de Janssen-Cilag y Pfizer. El resto de los autores declara no tener ningún conflicto de intereses.

BIBLIOGRAFÍA

1. Hennekens CH, Hennekens AR, Hollar D, Casey DE. Schizophrenia and increased risks of cardiovascular disease. *Am Heart J*. 2005;150:1115-21.
2. Cohn T, Prud'homme D, Streiner D, Kameh H, Remington G. Characterizing coronary heart disease risk in chronic schizophrenia: high prevalence of the metabolic syndrome. *Can J Psychiatry*. 2004;49:753-60.
3. Gupta S, Steinmeyer C, Frank B, Maudhusoodanan S, Lockwood K, Lentz B, et al. Hyperglycemia and hypertriglyceridemia in real world patients on antipsychotic therapy. *Am J Ther*. 2003;10:348-55.
4. Suvisaari JM, Saarni SI, Perala J, Suvisaari JVJ, Harkanen T, Lonnqvist J, et al. Metabolic syndrome among persons with schizophrenia and other psychotic disorders in a general population survey. *J Clin Psychiatry*. 2007;68:1045-55.
5. Suvisaari J, Perala J, Saarni SL, Harkanen T, Pirkola S, Joukamaa M, et al. Type 2 diabetes among persons with schizophrenia and other psychotic disorders in a general population survey. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*. 2008;258:129-36.
6. Bobes J, Arango C, Garcia-Garcia M, Rojas J. Healthy lifestyle habits and 10-year cardiovascular risk in schizophrenia spectrum disorders: an analysis of the impact of smoking tobacco in the CLAMORS schizophrenia cohort. *Schizophr Res*. 2010;119:101-9.
7. de Leon J, Susce MT, Diaz FJ, Rendon DM, Velasquez DM. Variables associated with alcohol, drug, and daily smoking cessation in patients with severe mental illnesses. *J Clin Psychiatry*. 2005;66:1447-55.
8. Brown S, Birtwistle J, Roe L, Thompson C. The unhealthy lifestyle of people with schizophrenia. *Psychol Med*. 1999;29:697-701.
9. Samele C, Patel M, Boydell J, Leese M, Wessely S, Murray R. Physical illness and lifestyle risk factors in people with their first presentation of psychosis. *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol*. 2007;42:117-24.
10. Daumit GL, Goldberg RW, Anthony C, Dickerson F, Brown CH, Kreyenbuhl J, et al. Physical activity patterns in adults with severe mental illness. *J Nerv Ment Dis*. 2005;193:641-6.
11. McCreddie RG. Diet, smoking and cardiovascular risk in

- people with schizophrenia: descriptive study. *Br J Psychiatry*. 2003;183:534-9.
12. Allison DB, Mentore JL, Heo M, Chandler LP, Cappelleri JC, Infante MC, et al. Antipsychotic-induced weight gain: A comprehensive research synthesis. *Am J Psychiatry*. 1999;156:1686-96.
 13. Arango C, Bobes J, Aranda P, Carmena R, Garcia-Garcia M, Rejas J, Grp, C.S.C. A comparison of schizophrenia outpatients treated with antipsychotics with and without metabolic syndrome: Findings from the CLAMORS study. *Schizophr Res*. 2008;104:1-12.
 14. Henderson DC. Weight gain with atypical antipsychotics: Evidence and insights. *J Clin Psychiatry*. 2007;68:18-26.
 15. Lieberman JA, Stroup TS, McEvoy JP, Swartz MS, Rosenheck RA, Perkins DO, et al. Effectiveness of antipsychotic drugs in patients with chronic schizophrenia. *N Engl J Med*. 2005;353:1209-23.
 16. Sicras-Mainar A, Blanca-Tamayo M, Rejas-Gutierrez J, Navarro-Artieda R. Metabolic syndrome in outpatients receiving antipsychotic therapy in routine clinical practice: A cross-sectional assessment of a primary health care database. *Eur Psychiatry*. 2008;23:100-8.
 17. Simon GE, Von Korff M, Saunders K, Miglioretti DL, Crane PK, van Belle G, et al. Association between obesity and psychiatric disorders in the US adult population. *Arch Gen Psychiatry*. 2006;63:824-30.
 18. Bresee LC, Majumdar SR, Patten SB, Johnson JA. Prevalence of cardiovascular risk factors and disease in people with schizophrenia: A population-based study. *Schizophr Res*. 2010;117:75-82.
 19. Association AD, Association AP, Endocrinologists AAoC, Obesity, NAAftSo. Consensus development conference on antipsychotic drugs and obesity and diabetes. *Diabetes Care*. 2004;27:596-601.
 20. De Hert M, Dekker JM, Wood D, Kahl KG, Holt RIG, Moller HJ. Cardiovascular disease and diabetes in people with severe mental illness position statement from the European Psychiatric Association (EPA), supported by the European Association for the Study of Diabetes (EASD) and the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Psychiatry*. 2009;24:412-24.
 21. Rodriguez-Artalejo F, Baca E, Esmatjes E, Merino-Torres JF, Monereo S, Moreno B, et al. Assessment and control of metabolic and cardiovascular risk in patients with schizophrenia. *Med Clin*. 2006;127:542-8.
 22. Ruiz JS, Garcia JB, Ruiloba JV, Ubago JG, Gonzalez MGP; Schizop WGP. Consensus on physical health of patients with schizophrenia from the Spanish Societies of Psychiatry and Biological Psychiatry. *Actas Esp Psiquiatr*. 2008;36:251-64.
 23. Faulkner G, Cohn T, Remington G. Interventions to reduce weight gain in schizophrenia. *Cochrane Database Syst Rev*. 2007;24:CD005148.
 24. Loh C, Meyer JM, Leckband SG. A comprehensive review of behavioral interventions for weight management in schizophrenia. *Ann Clin Psychiatry*. 2006;18:23-31.
 25. First MB, Spitzer RL, Gibbon M, Williams JBW. Structured Clinical Interview for DSM-IV Axis I Disorders—Clinician Version (SCID-I-CV). New York State Psychiatric Institute, Biometrics Research Department, New York, NY; 1996.
 26. American Psychiatric Association. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 4th edn. Washington, DC: American Psychiatric Association; 1994.
 27. Gutiérrez-Rojas L, Azanza JR, Bernardo M, Rojo L, Mesa F, Martínez-Ortega JM. Prevalence of Metabolic Syndrome in Spanish Patients with Schizophrenia and Overweight. The CRESSOB Study. *Actas Esp Psiquiatr*. 2014;42:9-18.
 28. World Medical Association (WMA) Declaration of Helsinki. Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects (2004) <http://www.wma.net/e/policy/b3.htm>. Updated 2004. Accessed July 2014.
 29. World Health Organization. Body Mass Index (BMI). Available at: <http://www.euro.who.int/en/what-we-do/health-topics/disease-prevention/nutrition/a-healthy-lifestyle/body-mass-index-bmi>
 30. Wilson PW, D'Agostino RB, Levy D, Belanger AM, Silbershatz H, Kannel WB. Prediction of coronary heart disease using risk factors categories. *Circulation*. 1998;97:1837-47.
 31. Expert Panel on Detection and Evaluation of Treatment of High Blood Cholesterol in Adults. Executive summary of the third report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) expert panel on detection, evaluation and treatment of high blood cholesterol in adults (Adult Treatment Panel III). *JAMA*. 2001;285:2486-97.
 32. Peralta V, Cuesta M. Psychometric properties of the Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS) in schizophrenia. *Psychiatr Res*. 1994;53:31-40.
 33. Kay SR, Fiszbein A, Opler LA. The positive and negative syndrome scale (PANSS) for schizophrenia. *Schizophr Bull*. 1987;13:261-76.
 34. Andreasen NC, Carpenter WT, Kane JM, Lasser RA, Marder SR, Weinberger DR. Remission in Schizophrenia: Proposed Criteria and Rationale for Consensus. *Am J Psychiatry*. 2005;162:441-9.
 35. Endicott J, Spitzer RL, Fleiss JL, Cohen J. The Global Assessment Scale: A procedure for measuring overall severity of psychiatric disturbances. *Arch Gen Psychiatry*. 1976;33:766-71.
 36. EuroQoL Group. EuroQoL - a new facility for the measurement of health-related quality of life. *Health Policy*. 1990;16:199-298.
 37. Prieto L, Sacristán JA, Ormaechea JA, Casado A, Badia X, Gómez JC. Psychometric validation of a generic health-related quality of life measure (EQ-5D) in a sample of schizophrenic patients. *Curr Med Res Opin*. 2004;20:827-35.
 38. Schwartz RC. Concurrent validity of the Global Assessment of Functioning Scale for clients with schizophrenia. *Psychol Rep*. 2007;100:571-4.
 39. De Hert M, Cohen D, Bobes J, Cetkovich-Bakmas M, Leucht S, Ndeti DM, et al. Physical illness in patients with severe mental disorders. II. Barriers to care, monitoring and treatment guidelines, plus recommendations at the system and individual level. *World Psychiatry*. 2011;10:138-51.
 40. Alvarez-Jimenez M, Hetrick SE, González-Blanch C, Gleeson JF, McGorry PD. Non-pharmacological management of antipsychotic-induced weight gain: systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *Br J Psychiatry*. 2008;193:101-7.
 41. Holt RI, Peveler RC, Byrne CD. Schizophrenia, the metabolic syndrome and diabetes. *Diabet Med*. 2004;21:515-23.
 42. Lieberman JA, Stroup TS, McEvoy JP, Swartz MS, Rosenheck RA, Perkins DO, et al. Effectiveness of antipsychotic drugs in patients with chronic schizophrenia. *N Engl J Med*. 2005;353:1209-23.
 43. Wahlbeck K, Tuunainen A, Ahokas A, Leucht S. Dropout rates in randomised antipsychotic drug trials. *Psychopharmacology (Berl)*. 2001;155:230-3.
 44. Saari KM, Lindeman SM, Viilo KM, Isohanni MK, Jarvelin MR, Lauren LH, 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.
 45. Bobes J, Arango C, Aranda P, Carmena R, Garcia-Garcia M, Rejas J; CLAMORS Study Collaborative Group. Cardiovascular and metabolic risk in outpatients with schizophrenia treated with antipsychotics: Results of the CLAMORS study. *Schizophr Res*.

- 2007;90:162-73.
46. Goff DC, Sullivan LM, McEvoy JP, Meyer JM, Nasrallah HA, Daumit GL, 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.
 47. Gurpegui M, Martínez-Ortega JM, Gutiérrez-Rojas L, Rivero J, Rojas C, Jurado D. Overweight and obesity in patients with bipolar disorder or schizophrenia compared with a non-psychiatric sample. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry.* 2012;37:169-75.
 48. Saarni SE, Saarni SI, Fogelholm M, Heliovaara M, Perala J, Suvisaari J, et al. Body composition in psychotic disorders: a general population survey. *Psychol Med.* 2009;39:801-10.
 49. Taylor D, Young C, Mohamed R, Paton C, Walwyn R. Undiagnosed impaired fasting glucose and diabetes mellitus amongst inpatients receiving antipsychotic drugs. *J Psychopharmacol.* 2005;19:182-6.
 50. Barnett AH, Mackin P, Chaudhury I, Farooqi A, Gadsby R, Heald A, et al. Minimising metabolic and cardiovascular risk in schizophrenia: diabetes, obesity and dyslipidaemia. *J Psychopharmacol.* 2007;21:357-73.
 51. Citrome L. Metabolic syndrome and cardiovascular disease. *J Psychopharmacol.* 2005;19:84-93.
 52. Li C, Zhan G, Rao S, Zhang H. Metabolic syndrome and its factors affect cognitive function in chronic schizophrenia complicated by metabolic syndrome. *J Nerv Ment Dis.* 2014;202(4):313-8.
 53. Hermes E, Nasrallah H, Davis V, Meyer J, McEvoy J, Goff D, et al. The association between weight change and symptom reduction in the CATIE schizophrenia trial. *Schizophr Res.* 2011;128:166-70.
 54. Volavka J, Czobor P, Derks EM, Bitter I, Libiger J, Kahn RS, et al. Efficacy of antipsychotic drugs against hostility in the European First-Episode Schizophrenia Trial (EUFEST). *J Clin Psychiatry.* 2011;72:955-61.
 55. Nasrallah HA, Meyer JM, Goff DC, McEvoy JP, Davis SM, Stroup TS, et al. Low rates of treatment for hypertension, dyslipidemia and diabetes in schizophrenia: data from the CATIE schizophrenia trial sample at baseline. *Schizophr Res.* 2006;86:15-22.
 56. Allison DB, Casey DE. Antipsychotic-induced weight gain: a review of the literature. *J Clin Psychiatry.* 2001;62:22-31.
 57. Gortmaker SL, Must A, Perrin JM, Sobol AM, Dietz WH. Social and economic consequences of overweight in adolescence and young adulthood. *N Engl J Med.* 1993;329:1008-12.
 58. Coldham EL, Addington J, Addington D. Medication adherence of individuals with a first episode of psychosis. *Acta Psychiatr Scand.* 2002;106:286-90.
 59. Weiden PJ, Mackell JA, McDonnell DD. Obesity as a risk factor for antipsychotic noncompliance. *Schizophr Res.* 2004;66:51-7.