

Riesgo genético y ambiental en enfermedad mental: esquizofrenia y obesidad. Una revisión bibliográfica

Ramos-Galindo, E.; Cobos-López, G.; Morales-Rodríguez, A.M. "Riesgo genético y ambiental en enfermedad mental: esquizofrenia y obesidad. Una revisión bibliográfica". SANUM 2021, 5(2) 72-93

AUTORES

Eva Ramos Galindo

Enfermera. Hospital Universitario Vall d'Hebron

Gonzalo Cobos López

Enfermero. Desempleado

Ángela María Morales Rodríguez

Enfermera. Hospital Universitario Vall d'Hebron.

Autora de correspondencia:

Eva Ramos Galindo

 eramosgalindo@hotmail.com

Tipo de artículo:

Artículo de revisión

Sección:

Enfermería. Salud mental

F. recepción: 14-01-2021

F. aceptación: 08-03-2021

Palabras clave:

Esquizofrenia;

Trastornos psicóticos;

Obesidad;

Sobrepeso;

Índice de masa corporal;

Circunferencia de la cintura.

Resumen

Introducción

La primera causa de fallecimiento en pacientes con esquizofrenia son los problemas cardiovasculares, siendo la obesidad uno de los mayores factores de riesgo modificables en enfermedades cardiometabólicas. El IMC (*índice de masa corporal*) elevado en pacientes esquizofrénicos se relaciona con diversos factores, incluidos el estilo de vida y el uso de psicofármacos. Sin embargo, las anomalías metabólicas y la obesidad también se encuentran en pacientes sin tratamiento previo y aparecen desde las primeras fases de la esquizofrenia.

Objetivos

El objetivo principal de este trabajo fin de grado (TFG) es revisar la literatura científica publicada en los últimos cinco años para evaluar si existe una relación de asociación entre esquizofrenia y obesidad en personas adultas y adolescentes.

Metodología

Se realizó una búsqueda bibliográfica de los últimos cinco años, consultando las bases de datos PubMed, Scopus, CINAHL y SciELO, utilizándose la ecuación de búsqueda (Schizo* OR psychosis OR psychotic) AND (obesity OR BMI OR "waist circumference" OR overweight). Finalmente, se seleccionaron 18 publicaciones para ser incluidas en la presente revisión.

Desarrollo y conclusión

Existe evidencia suficiente para afirmar que hay una relación de asociación entre esquizofrenia y obesidad en adultos y adolescentes. La mala calidad de vida de los pacientes con esquizofrenia, el tratamiento antipsicótico, riesgos metabólicos intrínsecos preexistentes al uso de psicofármacos, la falta de actividad física, el sexo femenino, la presencia de patologías médicas comórbidas o determinados polimorfismos genéticos son las principales variables que podrían explicar dicha relación.

Genetic and environmental risk in mental illness: schizophrenia and obesity. A bibliographic review

Abstract

Introduction

The first cause of death in patients with schizophrenia is cardiovascular problems, obesity being one of the major modifiable risk factors in cardiometabolic diseases. Elevated BMI (body mass index) in schizophrenic patients is related to various factors, including lifestyle and use of psychotropic drugs. However, metabolic abnormalities and obesity are also found in treatment-naïve patients and appear from the early stages of schizophrenia.

Objectives

The main objective of this final degree project (GFR) is to review the scientific literature published in the last five years to assess whether there is an association between schizophrenia and obesity in adults and adolescents.

Methodology

*A bibliographic search of the last five years was carried out, consulting the PubMed, Scopus, CINAHL and SciELO databases, using the search equation (Schizo * OR psychosis OR psychotic) AND (obesity OR BMI OR "waist circumference" OR overweight). Finally, 18 publications were selected to be included in the present review.*

Development and conclusion

There is sufficient evidence to affirm that there is an association between schizophrenia and obesity in adults and adolescents. The poor quality of life of patients with schizophrenia, antipsychotic treatment, intrinsic metabolic risks pre-existing to the use of psychotropic drugs, lack of physical activity, female sex, the presence of comorbid medical conditions or certain genetic polymorphisms are the main variables that could explain this relationship.

Keywords:

*Schizophrenia;
Psychotic Disorders;
Obesity;
Overweight;
Body mass index;
Waist Circumference.*

Introducción

La esquizofrenia es un trastorno mental grave que afecta a más de 21 millones de personas en todo el mundo. Se sitúa entre las primeras 25 causas de discapacidad mundial y se estima que una de cada 150 personas será diagnosticada de algún tipo de psicosis a lo largo de su vida¹.

Los grandes estudios epidemiológicos de la OMS (Organización Mundial de la Salud), señalan que el 1% de la población mundial está afectado por esquizofrenia, independientemente del género, la raza o el nivel socioeconómico².

La esquizofrenia presenta una mayor tendencia en hombres, población de áreas urbanas, consumidores de cannabis (marihuana o hachís) e inmigrantes^{2, 3, 4}.

El inicio suele presentarse entre los 16-25 años, siendo la edad de inicio en hombres aproximadamente cuatro años menor que en mujeres y no se suele desarrollar después de los 45 años.

Generalmente, los pacientes con esquizofrenia padecen un período prodrómico, que frecuentemente se caracteriza por algún deterioro en el funcionamiento personal, como comportamientos inusuales, falta de aseo personal o disminución del interés en las actividades de la vida diaria. Este período es normalmente seguido por una fase aguda con síntomas positivos, que incluyen comportamientos tales como alucinaciones (auditivas son las más frecuentes), delirios (creencia que se experimenta con una profunda convicción), trastornos del pensamiento (forma de hablar poco comprensible o repetición de un mismo concepto, idea o frase de forma reiterada) o del movimiento (gravemente desorganizado o inmovilidad absoluta con rigidez de los miembros, a lo que se denomina catatonía).

Con el tratamiento adecuado, por lo general, la fase aguda remite y los síntomas positivos pueden disminuir o incluso desaparecer, pero con frecuencia permanecen síntomas negativos, que suelen confundirse con depresión u otros problemas. Se refieren a abstinencia social, problemas para manifestar emociones o dificultad para funcionar normalmente. Falta de expresión facial, dialogar con voz débil y escasamente con otras personas, dificultad para sentir la felicidad o problemas para organizar y mantener una actividad determinada están incluidos^{1, 5}.

Causas y factores de riesgo

Aunque no parece existir un único factor causal, ciertos factores parecen aumentar el riesgo de desarrollar esquizofrenia. Se trata de factores de riesgo tanto genéticos como ambientales (psicológicos y sociodemográficos), que parecen interactuar entre sí, aunque aún no se conoce bien de qué forma.

La heredabilidad de este trastorno, que es la proporción del fenotipo que puede ser atribuible a la variación genotípica entre individuos, se ha estimado en un 50-80%. Sin embargo, no se puede concluir que el desarrollo del trastorno sea debido a un solo gen sino más bien a la pequeña contribución de un elevado número de ellos que interactúan entre sí y con el ambiente, dando lugar al fenotipo final de enfermedad⁶.

El factor ambiental incluye complicaciones obstétricas en el nacimiento, el consumo de cannabis (sobre todo en la adolescencia), infecciones por determinados virus y experiencias de adversidad tanto en la infancia como en la edad adulta (vivir en zonas desfavorecidas, abuso sexual, físico y emocional,...)^{1, 4, 7}.

Así pues, los investigadores piensan que la combinación de la genética, la neuroquímica del cerebro y el ambiente contribuye al desarrollo de este trastorno.



OPOSICIONES
Servicio Andaluz de Salud

¡Trabajar en la Administración pública es ahora más fácil!

www.edicionesrodio.com

f t i



La hipótesis neuroquímica postula que existe un desequilibrio de la función dopaminérgica y que la enfermedad es el resultado de un exceso de actividad dopaminérgica. Esta hipótesis está basada en que los fármacos que reducen este neurotransmisor mejoran los síntomas psicóticos, mientras que los que la aumentan provocan síntomas de este tipo o agravan la esquizofrenia².

Además, se ha postulado que otros neurotransmisores también podrían jugar un papel crucial en el origen de la enfermedad.

Por otro lado, estudios de imágenes cerebrales muestran alteraciones en la estructura del cerebro y el sistema nervioso central de las personas con esquizofrenia, que incluyen dilatación de los ventrículos, disminución del volumen del lóbulo temporal, de la formación amigdalohipocámpica, del tálamo y de la corteza prefrontal y una disminución global del tamaño del cerebro².

Por último, actualmente también se ha postulado que determinados estados inflamatorios cerebrales e inmunológicos podrían estar implicados en la aparición y la progresión de la esquizofrenia².

Así pues, parece claro que la esquizofrenia es un trastorno de origen complejo y multifactorial en el que están implicadas variables biológicas, psicológicas y ambientales.

El sobrepeso y la obesidad son frecuentes en personas con trastornos psiquiátricos, casi duplicándose en adultos con patología mental en comparación con controles y son factores de riesgo para diversas afecciones crónicas, tales como enfermedad cardiovascular, diabetes, hipertensión y accidente cerebrovascular⁸.

Desde hace años, la lucha contra el sobrepeso y la obesidad se han convertido en un problema prioritario de salud pública. Según la OMS: en 2016, más de 1900 millones de adultos de 18 o más años tenían sobrepeso, de los cuales, más de 650 millones eran obesos. 41 millones de niños menores de cinco años tenían sobrepeso o eran obesos. Había más de 340 millones de niños y adolescentes (de 5 a 19 años) con sobrepeso u obesidad y la prevalencia mundial de la obesidad se ha casi triplicado desde 1975 a 2016.

El sobrepeso y la obesidad se definen como una acumulación anormal o excesiva de grasa que es perjudicial para la salud. El IMC (*índice de masa corporal*) es un indicador simple de la relación entre el peso y la talla que se utiliza frecuentemente para identificar el sobrepeso y la obesidad en los adultos.

Se calcula dividiendo el peso de una persona en kilos por el cuadrado de su talla en metros (kg/m^2). En el caso de los adultos, la OMS define el sobrepeso y la obesidad como se indica a continuación:

- Sobrepeso: IMC igual o superior a 25.
- Obesidad: IMC igual o superior a 30⁹.

Aunque un aumento en la grasa corporal total se asocia con un mayor riesgo para la salud, la cantidad de grasa abdominal, en particular la grasa abdominal visceral, se ha relacionado con un mayor aumento de la comorbilidad (diabetes tipo 2, enfermedades del corazón, accidente cerebrovascular, apnea del sueño, hipertensión, dislipidemia, resistencia a la insulina, algunos tipos de cáncer...) y la mortalidad¹⁰.

La esquizofrenia se relaciona con un incremento de la mortalidad, estimándose que los pacientes con enfermedades psiquiátricas graves poseen tasas de mortalidad 2 a 3 veces mayores y fallecen de media 20 años antes que la población general⁸. Diversas investigaciones han concluido que la primera causa de fallecimiento en pacientes con esquizofrenia son los problemas cardiovasculares.

En enfermedades cardiometabólicas, la obesidad es uno de los mayores factores de riesgo modificables¹¹.

El IMC elevado en pacientes con trastornos psicóticos y bipolares se ha relacionado con diversos factores, incluidos el estilo de vida y psicofármacos, en especial antipsicóticos atípicos. No obstante, estas anomalías metabólicas también preceden al uso de medicamentos y se hallan en pacientes sin tratamiento previo y en familiares de primer grado no afectados¹².

La obesidad y las anomalías metabólicas relacionadas aparecen desde las primeras fases de la esquizofrenia, lo cual sugiere la existencia de una relación entre obesidad y esquizofrenia más allá del efecto de los psicofármacos. Además, esto demanda la necesidad de planificar intervenciones tempranas para prevenir no solo las complicaciones neuropsiquiátricas, sino también las cardiovasculares^{10, 13}.

Para mejorar la salud cardiovascular, uno de los objetivos primordiales es la reducción de peso entre los individuos con sobrepeso y obesos. Las intervenciones para modificar el estilo de vida en prevención de la obesidad tendrían que ser un factor fundamental en el tratamiento de las personas con esquizofrenia¹⁴.

Entender los mecanismos por los que aparece obesidad en pacientes con esquizofrenia es funda-

mental para mejorar la calidad de la atención sanitaria que reciben estos sujetos y para mejorar su salud.

En esta revisión bibliográfica se pretende revisar la literatura científica para explorar si existe evidencia empírica de una relación de asociación entre esquizofrenia y obesidad, planteando la siguiente pregunta de investigación:

¿Existe una relación de asociación entre esquizofrenia y obesidad en personas adultas y adolescentes de la población general?

Objetivos

Objetivo general

- Revisar la literatura científica publicada en los últimos 5 años para evaluar si existe una relación de asociación entre esquizofrenia y obesidad en personas adultas y adolescentes de la población general.

Objetivos específicos

- Describir los hallazgos en cuanto a la existencia o no de una relación de asociación entre esquizofrenia y obesidad en personas adultas y adolescentes de la población general.
- Describir la direccionalidad de la posible asociación entre esquizofrenia y obesidad.

- Cuantificar el tamaño del efecto de la posible relación entre esquizofrenia y obesidad.
- Describir cuáles son las variables que explican la posible relación entre esquizofrenia y obesidad.
- Detallar si existen variables de tipo genético que pudieran explicar la posible relación de asociación entre esquizofrenia y obesidad.

Metodología

El presente trabajo es una revisión bibliográfica de documentos científicos que exploren la posible relación entre esquizofrenia y obesidad.

Procedimiento de búsqueda bibliográfica

A partir de la pregunta de investigación, se seleccionaron los descriptores o palabras clave, utilizando para ello el Tesauro MESH, que resultaron ser los siguientes: "schizo*", "psychosis", "psychotic", "obesity", "BMI", "waist circumference" y "overweight". Combinando éstos con los operadores booleanos AND y OR, se obtuvo la siguiente ecuación de búsqueda: (Schizo* OR psychosis OR psychotic) AND (obesity OR BMI OR "waist circumference" OR overweight).

La búsqueda se llevó a cabo en las bases de datos PubMed, Cinahl, Scopus y Scielo.

Banco de datos	Descripción
PUBMED	Proyecto desarrollado por el <i>National Center for Biotechnology Information</i> (NCBI) en la Biblioteca Nacional de Medicina de Estados Unidos para integrar la información bibliográfica de interés en Ciencias de la Salud. Artículos publicados en inglés.
CINAHL	Especialmente diseñada para responder a las necesidades de los profesionales de enfermería, fisioterapia y terapia ocupacional, así como otros relacionados. Artículos publicados en varios idiomas.
SCOPUS	Representa aproximadamente un 80% de las publicaciones internacionales revisadas por especialistas, permitiendo asegurar un contenido actualizado gracias a sus actualizaciones semanales. Acepta publicaciones de lengua no inglesa siempre que los artículos vayan acompañados de resúmenes en inglés.
SciELO	(<i>Scientific Electronic Library Online</i>) Posee literatura académica de las referencias publicadas en las principales revistas de acceso abierto de América Latina, Portugal, España, el Caribe y el sur de África.

Tabla 1: Descripción de las características de las bases de datos utilizadas.

Los criterios de inclusión de documentos en la presente revisión bibliográfica fueron:

- **Tema:** estudios que exploren la posible relación de asociación entre esquizofrenia y obesidad o sobrepeso.
- **Diseño epidemiológico:** estudios observacionales.
- **Tipo de documento:** artículos originales o revisiones (incluidas las revisiones narrativas).
- **Lenguaje de publicación:** estudios publicados en lengua inglesa o española en los últimos 5 años.

- **Población de estudio:** personas adultas y adolescentes de la población general.

gía y los principales resultados de cada uno de los documentos.

Finalmente, tras seleccionar los documentos incluidos en la presente revisión, se procedió al análisis del contenido de los documentos, para lo cual se usó una tabla de extracción de datos que incluía información relativa a la referencia bibliográfica, los objetivos, la muestra de los estudios, la metodología

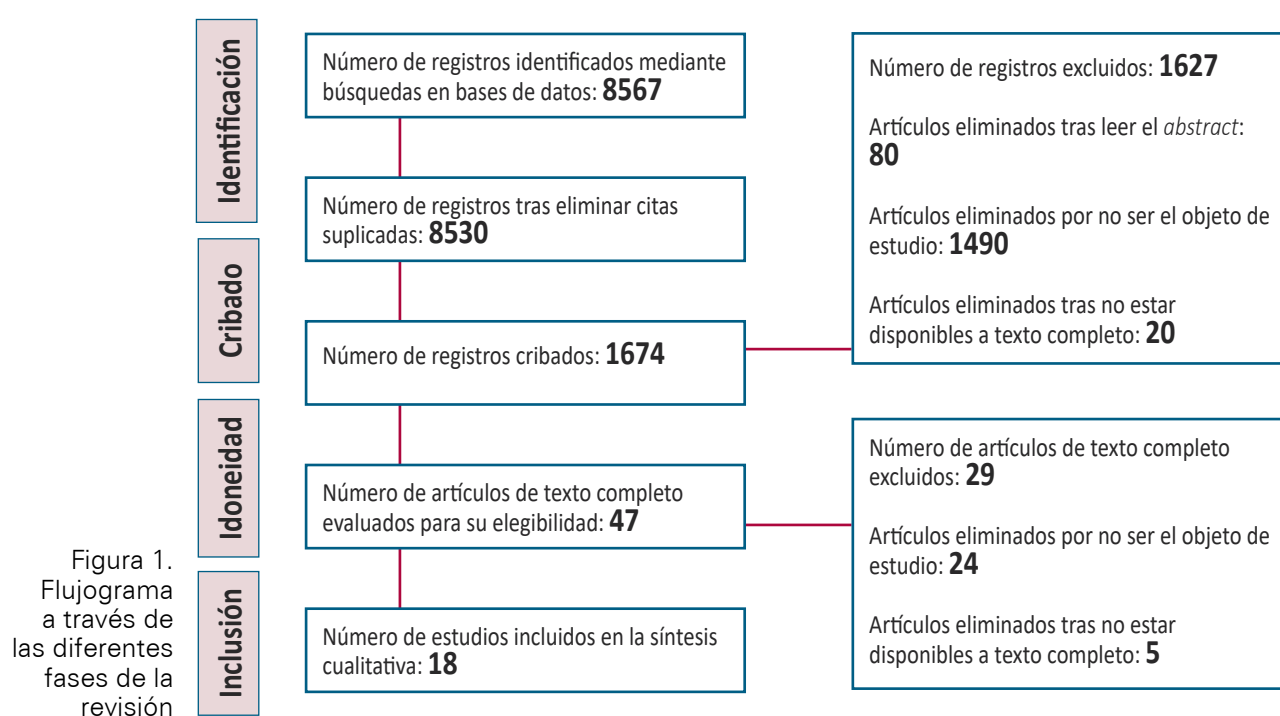
Resultados

El proceso de búsqueda bibliográfica en cada una de las bases de datos utilizadas y de selección de documentos se resume en la Tabla 2.

Base de datos	Nº registros	Tras filtros	Por título	Por estar duplicados	Por resumen	Texto completo
PUBMED Filtros: 5 años, humans, article types (observational study, review, systematic reviews), abstract, languages (english, spanish).	2712	127	25	0	11	7
CINAHL Filtros: 5 años, excluir registros Medline, resumen disponible, idioma (english).	716	89	15	13	7	1
SCOPUS Filtros: 5 años, document type (article or review), access type: all, language (english, spanish).	5106	1450	120	85	26	9
SCIELO Filtros: 2014-2019; artículo, artículo de revisión; inglés, español.	33	8	4	0	3	1

Tabla 2. Estrategias de búsqueda y selección de documentos.

En la **Figura 1** se describe el procedimiento de selección de los artículos incluidos en el presente trabajo.



Referencia (Primer autor, año): Chao AM, 2019¹¹

Objetivos: Sintetizar la investigación reciente relacionada con la obesidad en adolescentes con trastornos psiquiátricos, con un enfoque en la epidemiología, los mecanismos y los enfoques de control de peso.

METODOLOGÍA

Tipo documento: Revisión narrativa.

Resultados: El trastorno bipolar, los trastornos del espectro de esquizofrenia y sus tratamientos aumentan el riesgo de desarrollar obesidad.

Los mecanismos subyacentes a este aumento de peso incluyen el estilo de vida, factores ambientales y medicamentos psiquiátricos, aunque la evidencia emergente también ha sugerido el papel de la genética y los procesos neuroendocrinos.

La mayoría de estudios en adolescentes han demostrado que pacientes con primer episodio de psicosis que nunca han sido tratados con antipsicóticos ("naïve") tienen una prevalencia similar de obesidad que aquellos sin psicosis.

Tanto la obesidad como las enfermedades psiquiátricas se asocian independientemente con el estigma, las burlas y el *bullying*.

Los antipsicóticos de segunda generación pueden causar un aumento de peso significativo y rápido. Comparados con los antipsicóticos de primera generación, los de segunda generación dan como resultado un aumento medio de 2,6 kg y de 1,6 kg/m² en el IMC durante 6-12 semanas.

En relación con los adultos, los jóvenes parecen estar en mayor riesgo de aumento de peso inducido por antipsicóticos.

En comparación con los jóvenes que no son tratados con estabilizadores del estado de ánimo, el tratamiento con litio, carbamazepina o derivados del ácido valproico se asocian con una probabilidad 1.9 mayor de obesidad incidente o aumento de peso excesivo.

En comparación con los jóvenes que no recibieron antidepresivos, aquellos que recibieron 12 o más meses de antidepresivos tuvieron una ganancia de 2,1 kg a los 18 años. El uso de ISRS (*inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina*) fue significativamente asociado con el aumento de peso. Aquellos con una duración más largadel diagnóstico y tratamiento tuvieron mayor aumento de peso.

Se han identificado varios genes que se comparten entre los trastornos mentales y obesidad incluidos FTO, POMC, ITIH4, TLR4, BDNF y CREB1.

Otros mecanismos biológicos propuestos que subyacen a los trastornos mentales y la obesidad incluyen ritmos circadianos alterados, función desregulada del eje hipotálamo-hipófisis-adrenocortical, procesos inflamatorios, hormonas y neurotransmisores desequilibrados.

Referencia (Primer autor, año): Freyberg Z, 2017¹²

Objetivos: Revisar la literatura para comprobar si existe un riesgo metabólico intrínseco inherente a la esquizofrenia o el fenotipo metabólico está impulsado principalmente por el impacto de los fármacos antipsicóticos.

Tipo documento: Revisión narrativa.

Resultados: Los hallazgos de la era del pre-uso de fármacos antipsicóticos en los pacientes con esquizofrenia sugieren que el metabolismo anormal de la glucosa precede a los efectos de las intervenciones farmacológicas.

Estudios más recientes han confirmado los hallazgos de la era del pre-uso de fármacos antipsicóticos y han continuado mostrando alterada tolerancia a la glucosa, dislipidemia y aspectos relacionados con el síndrome metabólico en pacientes sin tratamiento previo con esquizofrenia, en comparación con pacientes sanos controles.

En un estudio de casos y controles de pacientes sin tratamiento previo con esquizofrenia, casi una cuarta parte de los pacientes tenían tolerancia a la glucosa alterada de base en comparación con ninguno de los controles. También tenían niveles más altos de glucosa en ayunas, mayor resistencia a la insulina y niveles más altos de IMC, niveles de LDL, niveles de triglicéridos, circunferencia de la cintura y circunferencia de la cadera (*Chen et al., 2016*).

Todos los fármacos antipsicóticos tienen la capacidad de actuar en los receptores de dopamina incluyendo los receptores de dopamina D2 y D3 (D2R y D3R). En consecuencia, cada vez hay más evidencia que sugiere que D2R / D3R centrales desempeñan papeles importantes en la mediación tanto de las acciones terapéuticas de los antipsicóticos como de sus efectos secundarios metabólicos (*Ballon et al., 2014*).

Las mutaciones o polimorfismos de D2R asociados con niveles disminuidos de D2R en el SNC han sido implicados con el aumento de la ingesta de alimentos y el desarrollo de sobrepeso.

La serotonina y los receptores de serotonina están implicados tanto en el riesgo metabólico intrínseco como en los cambios del metabolismo inducidos por antipsicóticos en la esquizofrenia (Tang et al., 2014).

Los polimorfismos de un solo nucleótido en los receptores de serotonina 5HT2a y 5HT2c están asociados con varias secuelas de disfunción metabólica como obesidad, intolerancia a la glucosa y aumento de peso.

Además de la evidencia anterior de las acciones de los antipsicóticos en el sistema de histamina causando cambios en el apetito que conducen a la obesidad, los antipsicóticos de segunda generación también actúan sobre varios neuropéptidos que modulan el apetito y la ingesta de alimentos. Por ejemplo, la olanzapina y la risperidona han demostrado aumentar los niveles de neuropéptidos que estimulan el apetito, como el neuropéptido Y (NPY) junto con elevaciones en la expresión de H1R (receptor de histamina H1) para potenciar aún más estos efectos (Lian et al., 2015).

Referencia (Primer autor, año): Muñoz-Calero Franco P, 2015¹⁵

Objetivos: Analizar el porcentaje de pacientes con IMC elevado, síndrome metabólico y riesgo cardiovascular diagnosticados según los criterios diagnósticos DSM-IV de esquizofrenia, trastorno bipolar y trastorno esquizoafectivo ingresados en la Unidad de Hospitalización Breve del Hospital Universitario de Móstoles por descompensación de su patología.

Muestra: 53 pacientes (34 esquizofrenia, 16 trastorno bipolar y 3 trastorno esquizoafectivo). Mediana de edad 40 años.

METODOLOGÍA

Tipo documento: Artículo original.

Diseño epidemiológico: Observación al: estudio de casos.

Variables de medida:

- Peso.
- Talla.
- Perímetro abdominal.
- Tensión arterial.
- IMC.
- Analítica.
- Glucosa en ayunas, triglicéridos, colesterol total y colesterol HDL.

Instrumentos para medir dichas variables:

- Criterios ATP III para síndrome metabólico.
- Criterios Framingham para RCV.
- HC para conocer hábitos tóxicos y estilo vida.

Resultados: El 38% de los pacientes presentaron sobrepeso, el 22% obesidad y el 4% obesidad mórbida.

El 85% de los pacientes no realizaban ejercicio físico de manera regular y no mantenían unos hábitos dietéticos adecuados.

Referencia (Primer autor, año): Subramaniam M, 2014¹⁶

Objetivos:

- Evaluar la distribución del IMC y la prevalencia de la obesidad en una muestra amplia de pacientes chinos con esquizofrenia y controles.
- Examinar relación sociodemográfica y clínica del sobrepeso y la obesidad.

Muestra: 973 casos y 1012 controles.

METODOLOGÍA

Tipo documento: Artículo original.

Diseño epidemiológico: Casos-contrroles.

Variables de medida:

- IMC.
- Psicopatología y severidad de síntomas.

Instrumentos para medir dichas variables:

- *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders,*
- *Fourth Edition (DSM-IV) diagnosis for schizophrenia.*
- *Structured Clinical Interview for DSM-IV Axis I Disorders (SCID).*
- *PANSS (Positive and Negative Syndrome Scale).*

Resultados: Hay un predominio de pacientes con sobrepeso (58,7%) y obesos (73,6%) en comparación con los sujetos control.

Las mujeres tienen casi el doble de probabilidades de ser obesas en comparación con los hombres

($OR = 1,73$; $1,14-2,64$ 95% CI) y los pacientes con condiciones médicas comórbidas tenían más probabilidades de ser obesos en comparación con los que no tenían ninguna ($OR = 1,6$; $1,08-2,41$ 95% CI). Los individuos con medicamentos antipsicóticos típicos prescritos tienen $1,7$ ($1,02-2,91$ 95% CI) veces más probabilidades de ser obesos, mientras que los individuos prescritos con antipsicóticos tanto típicos como atípicos tienen $2,2$ ($1,25-3,94$ 95% CI) veces más probabilidades de ser obesos en comparación con los que sólo tienen antipsicóticos atípicos. Se observó una interacción predictiva significativa para la obesidad entre el sexo y los antipsicóticos típicos, el sexo y las condiciones médicas comórbidas, y los años de educación y las condiciones médicas comórbidas.

Referencia (Primer autor, año): Minichino A, 2017¹⁷

Objetivos: Estudiar las anomalías estructurales cerebrales inducidas por el aumento de peso que pueden afectar el curso de la enfermedad en personas con psicosis de primer episodio sin tratamiento previo.

Muestra: 11 artículos.

METODOLOGÍA

Tipo documento: Revisión sistemática en jóvenes obesos/con sobrepeso por lo demás sanos y comparación de ésta con 2 meta-análisis en personas con FEP sin tratamiento previo.

Variables de medida: Criterios de inclusión: Artículos publicados en revistas revisadas por pares, incluyen al menos una exploración del cerebro, examinado global, lobar y volúmenes cerebrales regionales, que incluya al menos una evaluación de la adiposidad central o global, no incluye estudios sobre el bajo peso, incluye estudios con sujetos con una edad media de 17 a 32 años, incluidos al menos 10 participantes.

Instrumentos para medir dichas variables: Bases de datos consultadas:

- PubMed
- Web of Science

Resultados:

- Las anomalías estructurales cerebrales relacionadas con el aumento de peso en adolescentes y adultos jóvenes sanos coinciden con

las presentes en personas con psicosis de primer episodio sin tratamiento previo.

- Las personas con psicosis de primer episodio sin tratamiento previo obesas o con sobrepeso desarrollan anomalías estructurales cerebrales más graves en áreas como lóbulos temporales, regiones prefrontales, ínsula y cuerpo calloso frente a aquellas con psicosis de primer episodio sin tratamiento previo sin sobrepeso u obesidad.
- El aumento de peso y la acumulación de grasa visceral desencadenan una cascada de eventos, entre los que se incluyen la resistencia a la leptina y la insulina central, disfunciones de HPA, alteraciones del microbioma intestinal y la inflamación de bajo grado, que son potencialmente responsables de los daños estructurales cerebrales en individuos obesos y con sobrepeso. Todos estos factores se expresan en las personas con psicosis de primer episodio antes de la exposición a los antipsicóticos.
- Sexo masculino, bajos niveles de andrógenos en hombres y niveles más bajos de estrógenos en hombres y mujeres, polimorfismos genéticos específicos (ADRA2A, INSIG2, LEPR y FTO y con menor evidencia CNR1 y BDNF), mayores niveles circulantes de endocannabinoides y expresión aumentada del receptor cannabinoide CB1, hipercortisolemia, falta de actividad física, malos hábitos alimenticios y cambios en la composición del microbioma, representan factores de vulnerabilidad claves para el desarrollo de la obesidad abdominal en trastornos del espectro psicótico. Todos los factores mencionados son expresados en el inicio de la enfermedad y en individuos sin tratamiento previo. Los pacientes con primer episodio de psicosis pueden tener una vulnerabilidad innata al desarrollo de la obesidad abdominal, con sus correspondientes consecuencias tanto en salud general como mental.

Referencia (Primer autor, año): Heald AH, 2017¹⁸

Objetivos: Determinar cómo cambian las características antropométricas y metabólicas en personas con enfermedad mental grave en un seguimiento durante 10 años.

Muestra: 1307 casos.

METODOLOGÍA

Tipo documento: Artículo original.

Diseño epidemiológico: Observación al: estudio de casos.

Variables de medida: Medición de altura y peso, con cálculo del índice de masa corporal (IMC).

Glucosa en sangre y perfiles lipídicos.

Instrumentos para medir dichas variables: Bases de datos consultadas:

- SMI (*severe mental illness*) Register.

Resultados: El índice de masa corporal inicial fue de 28,6 kg/m², aumentando a 31,0 a los 10 años de seguimiento ($r^2 = 0,84$; $p = 0,0002$). Este aumento se mantuvo significativo después de ajustar por género y *Townsend index* ($p = 0,043$).

Hubo una fuerte relación entre el aumento del IMC y la glucemia en ayunas teniendo en cuenta todas las medidas ($r^2 = 0,54$; $p = 0,0001$). La glucemia en ayunas aumenta ligeramente con la edad ($p = 0,028$).

Referencia (Primer autor, año): Anjum S, 2018¹⁹

Objetivos: Evaluar el determinante del síndrome metabólico en pacientes esquizofrénicos sin tratamiento previo.

Muestra: 30 pacientes con esquizofrenia.

METODOLOGÍA

Tipo documento: Artículo original.

Diseño epidemiológico: Observación al: estudio de casos.

Variables de medida: Medición de altura, peso, circunferencia de cintura, presión arterial, glucosa en sangre en ayunas (FBG), triglicéridos (TGs), colesterol HDL y LDL.

Instrumentos para medir dichas variables: Bases de datos consultadas:

- Diagnóstico de esquizofrenia mediante International
- Classification of Disease - 10 (ICD - 10) criteria.
- Diagnóstico síndrome metabólico mediante International Diabetes Federation (IDF).

Resultados: El 67% de los pacientes (13 mujeres + 7 hombres) tienen una circunferencia de la cintura alta.

La circunferencia de la cintura es la segunda anomalía más común en esta muestra, y es considerada el factor de riesgo más importante para desarrollar síndrome metabólico en pacientes esquizofrénicos sin tratamiento previo ($p < 0,001$).

Referencia (Primer autor, año): Keinänen J, 2018²⁰

Objetivos: Evaluar cómo se desarrolla la inflamación de bajo grado, medida por la proteína C reactiva de alta sensibilidad (hs-CRP), durante el primer año en el primer episodio de psicosis.

Investigar cambios longitudinales en el IMC, la circunferencia de la cintura, la glucosa, la insulina y los lípidos.

Evaluar los efectos longitudinales de los factores de riesgo, como el aumento de peso, la grasa abdominal, la resistencia a la insulina, los medicamentos y el tabaquismo en el desarrollo de la inflamación.

Muestra: 95 casos y 62 controles.

METODOLOGÍA

Tipo documento: Artículo original.

Diseño epidemiológico: Casos-contrroles.

Variables de medida:

- Medición de peso, altura, presión arterial y circunferencia de cintura.
- Muestras de sangre en ayunas.

Instrumentos para medir dichas variables: El diagnóstico de los trastornos psiquiátricos de acuerdo con los criterios DSM-IV se verificó utilizando la entrevista diagnóstica para DSM-IV, versión de investigación.

Resultados: La inflamación sistémica de bajo grado está estrechamente relacionada con la acumulación de grasa abdominal en el primer episodio de psicosis durante el primer año de tratamiento.

Específicamente, la inflamación de bajo grado medida por hs-CRP se relacionó con un aumento en la circunferencia de la cintura ($p < 0,0001$) y el sexo femenino ($p < 0,0140$).

La proporción de pacientes que tenían circunferencia de cintura elevada al inicio del estudio fue de 27% y la proporción aumentó a 44% en los dos

meses siguientes y a 54% a los 12 meses de seguimiento ($p < 0.001$).

Referencia (Primer autor, año): Keinänen J, 2015²¹

Objetivos: Identificar los factores de riesgo de base para la ganancia de peso y el aumento de la circunferencia de la cintura en el seguimiento durante 12 meses entre pacientes con primer episodio de psicosis comparándolos con controles sanos.

Muestra: 60 casos y 27 controles.

METODOLOGÍA

Tipo documento: Artículo original.

Diseño epidemiológico: Casos-contrroles.

Variables de medida:

- Medición de peso, altura, presión arterial y circunferencia de cintura.
- Muestras de sangre en ayunas.

Instrumentos para medir dichas variables:
Brief Psychiatric.

Rating Scale — Extended (*BPRS-E*).

Resultados: En comparación con los controles al inicio del estudio, los pacientes tuvieron valores más altos de lipoproteínas de baja densidad, triglicéridos y apolipoproteínas B, y niveles más bajos de lipoproteínas de alta densidad y apolipoproteínas A-I, pero no hay diferencias en el IMC ni en la circunferencia de la cintura.

A los 12 meses de seguimiento, el 60,6% de los pacientes tenían sobrepeso u obesidad ($p < 0.003$) y el 58,8% tenían obesidad abdominal.

No se observó ningún aumento significativo durante el seguimiento en los marcadores de glucosa y el metabolismo de los lípidos o la presión arterial, pero el aumento de la proteína C reactiva entre el inicio y el seguimiento a los 12 meses fue estadísticamente significativo ($p = 0.033$).

El aumento de peso se predijo por la resistencia basal a la insulina ($p = 0.025$) y el uso de olanzapina ($p = 0.0076$), mientras que el aumento de la circunferencia de la cintura se predijo solo por la resistencia basal a la insulina ($p = 0.0036$).

Referencia (Primer autor, año): McDaid TM, 2015²²

Objetivos: Investigar las anomalías metabólicas asociadas con el síndrome metabólico en personas diagnosticadas con esquizofrenia.

Muestra: 17 artículos.

METODOLOGÍA

Tipo documento: Revisión.

Variables de medida: Criterios de inclusión:

- Síndrome o anomalías metabólicas relacionadas con esquizofrenia.
- Prevalencia de diabetes, obesidad o dislipemia en Esquizofrenia.
- Efectos de la medicación antipsicótica en los parámetros metabólicos con esquizofrenia.

Instrumentos para medir dichas variables:
Bases de datos consultadas:

- CINAHL Plus.
- MEDLINE.
- PsycINFO.
- Biblioteca COCHRANE.

Resultados:

- El riesgo de obesidad aumenta debido a una mala calidad de vida y al tratamiento antipsicótico (*Fountoulakis et al. 2010*).
- De 382 personas, el 38,2% de los hombres y el 86,3% de las mujeres cumplían criterios para obesidad abdominal (*Lin et al. 2012*).
- Los individuos con esquizofrenia presentan una reducción del 40% de la actividad física por semana en comparación con controles sanos. > IMC, circunferencia cintura y concentraciones glucosa en ayunas (*Vancampfort et al. 2011*).

Desafío mayor en actividad física debido a efectos sedantes de antipsicóticos (*McCreadie 2003*).

- Poca formación en manejo de obesidad a enfermeras de atención primaria (*Brown et al. 2007*).
- Aumento peso: efecto secundario negativo asociado con cuatro antipsicóticos de segunda generación en tratamiento psicosis de primer episodio.

Tratados con olanzapina, quetiapina y risperidona rápido aumento de peso, que se aplanó durante semanas 12 – 52. Haloperidol causa aumento constante de peso durante 52 semanas. Olanzapina es el aumento más significativo de 3 a 9 kg (*San et al. 2012*).

Referencia (Primer autor, año): Fonseca TM, 2016²³

Objetivos: Revisar la evidencia que implica a las citoquinas inflamatorias en el aumento de peso inducido por antipsicóticos y su relevancia clínica.

METODOLOGÍA

Tipo documento: Revisión narrativa.

Resultados:

- El sistema inmunológico puede contribuir parcialmente al aumento de peso inducido por antipsicóticos a través de alteraciones de los niveles de citoquinas mediadas por medicamentos antipsicóticos.
- Las citoquinas, que se elevan durante la acumulación de grasa, actúan dentro del hipotálamo para iniciar vías anorexigénicas (supresión del apetito) para disminuir la ingesta de alimentos y aumentar el gasto de energía. Una vez que la restricción calórica se logra, los niveles de citoquinas se reducen. Los antipsicóticos pueden perturbar la señalización de la adiposidad mediante la reducción de los niveles de citoquinas centrales, bloqueando así la vía a nivel del hipotálamo y cambiando los resultados de peso de nuevo hacia la acumulación de grasa.
- Las citoquinas inflamatorias IL-1, IL-6, y TNF- α pueden ser claves en la mediación de la relación entre medicación antipsicótica y el aumento de peso inducido por ésta.

Referencia (Primer autor, año): Gonçalves P, 2015²⁴

Objetivos: Revisar el papel del tejido adiposo en el desarrollo de efectos metabólicos adversos secundarios inducidos por los antipsicóticos atípicos.

METODOLOGÍA

Tipo documento: Revisión narrativa.

Resultados: El aumento de peso inducido por antipsicóticos es consecuencia de la desconexión eje cerebro-tejido adiposo. Los antipsicóticos atípicos pueden aumentar la lipogénesis, la diferenciación / hiperplasia del tejido adiposo (particularmente tejido adiposo visceral), la secreción de mediadores proinflamatorios y la resistencia a insulina y disminuir la lipólisis del tejido adiposo. En consecuencia, los pacientes con antipsicóticos tienen riesgo de desarrollar obesidad, DM 2 y ECV.

Existe una potencial relación dosis-dependiente antipsicótica con el aumento de peso.

Clozapina y olanzapina son los antipsicóticos más asociados con aumento de peso y adiposidad, seguidos de risperidona y quetiapina, mientras ziprasidona y aripiprazol están menos asociados.

Los jóvenes medicados en el primer episodio de psicosis son susceptibles a un aumento de peso rápido y pronunciado y la prevalencia de la obesidad es de un 64% en adolescentes con clozapina y un 56% en adolescentes con otros fármacos atípicos, en comparación con el 28% de los adolescentes no medicados.

Los antipsicóticos tienen mayor efecto obesogénico en niños y adolescentes que en adultos: jóvenes > riesgo de sobrepeso u obesidad.

Las mujeres tienen mayor vulnerabilidad al aumento de peso inducido por antipsicóticos que los hombres.

La obesidad es FR del incumplimiento antipsicótico: 50% pacientes ambulatorios con esquizofrenia interrumpen medicación dentro del año posterior al alta hospitalaria.

Los antipsicóticos atípicos tienen capacidad de inducir hiperfagia al actuar como antagonistas moderados de neurotransmisores de monoamina, específicamente receptores histamina, serotonina o dopamina en el SNC.

Referencia (Primer autor, año): Reynolds GP, 2018²⁵

Objetivos: Revisar los mecanismos subyacentes a los trastornos metabólicos asociados con la psicosis y el tratamiento con medicamentos antipsicóticos.

METODOLOGÍA

Tipo documento: Revisión narrativa.

Resultados: Los medicamentos antipsicóticos tienen efectos sobre el peso corporal. Los mecanismos que explican esto pueden incluir acciones en los receptores asociados con el control hipotalámico de la ingesta de alimentos: el antagonismo del receptor de 5-hidroxitriptamina 2C y el receptor de dopamina D2, así como el antagonismo en los receptores de histamina H1 y muscarínica M3. Estos receptores M3 también pueden mediar los efectos de algunos medicamentos en la regulación de la glucosa.

Varios antipsicóticos que muestran poca propensión al aumento de peso, como el aripiprazol, tienen mecanismos farmacológicos de protección, en lugar de solo la ausencia de un efecto hiperfágico.

Fármacos con alto aumento de peso: clozapina y olanzapina; grupo intermedio: risperidona, paliperidona y quetiapina y con bajo aumento de peso: aripiprazol, asenapina, ziprasidona y lurasidona.

Referencia (Primer autor, año): Yang F, 2019²⁶

Objetivos: Explorar las diferencias de sexo en la relación entre los niveles séricos de BDNF y la obesidad en pacientes con esquizofrenia crónica.

Muestra: 132 pacientes chinos con esquizofrenia (98 hombres y 34 mujeres).

METODOLOGÍA

Tipo documento: Artículo original.

Diseño epidemiológico: Observación al estudio de casos.

Variables de medida: El peso corporal y la altura se midieron para calcular el IMC, mediante el que se estableció la obesidad. Niveles séricos de la proteína BDNF.

Instrumentos para medir dichas variables: PANSS (*Positive and Negative Syndrome Scale*).

Resultados: Pacientes de sexo femenino tienen mayor IMC y tasa de obesidad que pacientes masculinos ($p=0.007$).

Mujeres poseen niveles de BDNF en suero significativamente más bajos que hombres (*Mann-Whitney U test*, $U = 1183$, $z = -2.513$, $p=0.012$).

Hay una diferencia de sexo en la asociación entre BDNF e IMC, que se manifiesta como una corre-

lación negativa significativa entre IMC y niveles de BDNF periférico en pacientes de sexo femenino ($r_s(32) = -0.371$, $p = 0.031$), pero no en el sexo masculino ($r_s(96) = 0.033$, $p = 0.746$).

Referencia (Primer autor, año): Hukic DS, 2017²⁷

Objetivos: Investigar si las variantes genéticas metabólicas confieren un riesgo de aumento de la circunferencia de la cintura en pacientes con trastornos del espectro de la esquizofrenia.

Investigar las variantes genéticas relacionadas con trastornos del espectro de la esquizofrenia independientemente de la circunferencia de la cintura.

Muestra: 658 casos (534 con aumento de la circunferencia de la cintura y 124 con circunferencia de la cintura normal) y 494 controles.

METODOLOGÍA

Tipo documento: Artículo original.

Diseño epidemiológico:

1. Casos-casos.
2. Casos-contrroles.

Variables de medida:

- SNPs asociados en estudios anteriores con diabetes tipo 2 y/o enfermedad cardiovascular.
- Medición de circunferencia de la cintura.

Resultados: Las variantes genéticas en 5 genes (MIA3, MRAS, P2RX7, CAMKK2 y SMAD3) se asocian con un aumento de la circunferencia de la cintura en pacientes con trastorno del espectro de esquizofrenia ($P < 0.046$).

Las variantes genéticas en otros 3 genes (PPARD, MNTR1B y NOTCH2) se asocian con un aumento de la circunferencia de la cintura en los pacientes en comparación con los individuos control ($P < 0.037$).

Las variantes genéticas en el PPARD, MNTR1B, NOTCH2 y HNF1B se asocian nominalmente con el trastorno del espectro de esquizofrenia, independientemente de la circunferencia de la cintura ($P < 0.027$).

Referencia (Primer autor, año): Fang H, 2016²⁸

Objetivos: Estudiar si el polimorfismo Val66Met del gen BDNF tiene efecto sobre el valor de IMC de pacientes con esquizofrenia crónica en comparación con controles.

Muestra: 308 casos y 304 controles.

METODOLOGÍA

Tipo documento: Artículo original.

Diseño epidemiológico: Casos-contrroles

Variables de medida:

- Medición IMC.
- Genotipo del polimorfismo Val66Met del gen BDNF.

Instrumentos para medir dichas variables:

- Criterios diagnósticos DSM-IV (*Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders 4th ed.*) de esquizofrenia.
- PANSS (*Positive and Negative Symptom Scale*).

Resultados: No se hallan diferencias significativas en el polimorfismo Val66Met del gen BDNF entre pacientes con esquizofrenia y controles, sugiriendo que el polimorfismo Val66Met del gen BDNF no puede contribuir directamente hacia la susceptibilidad a la esquizofrenia.

Si se halla asociación significativa entre este polimorfismo y los valores de IMC en pacientes con esquizofrenia crónicos y medicados, especialmente en pacientes masculinos ($p < 0.001$). No en mujeres ($p > 0.05$). De este modo, el IMC medio de los pacientes portadores del genotipo Met/Met fue mayor que el de sus portadores Val/Val ($p < 0.01$), lo que sugiere que la variación en el gen BDNF puede ser un factor de riesgo para el aumento de peso en pacientes masculinos con esquizofrenia en tratamiento con antipsicóticos a largo plazo.

El polimorfismo BDNF Val66Met puede afectar los valores de IMC de pacientes con esquizofrenia crónica al disminuir la función o producción de BDNF en el cerebro.

Referencia (Primer autor, año): Zhang JP, 2016²⁹

Objetivos: Realizar un meta-análisis completo de la asociación entre variantes genéticas con el aumento de peso relacionado con los antipsicóticos.

Se investigan 38 SNPs en 20 genes o regiones genéticas distribuidas en 15 cromosomas.

Muestra: 72 artículos.

METODOLOGÍA

Tipo documento: Revisión sistemática y meta-análisis.

Variables de medida: Criterios de inclusión:

1. Humanos con enfermedad mental.
2. Datos longitudinales sobre peso corporal o cambio en IMC, o porcentaje de pacientes que ganaron peso significativo o IMC dentro de cada grupo de genotipo después de un período específico de tratamiento antipsicótico.
3. Datos suficientes para calcular el tamaño del efecto.

Instrumentos para medir dichas variables:

Bases de datos consultadas:

- PubMed
- Web of Science

Resultados: El aumento de peso relacionado con los antipsicóticos es poligénico y se asocia con variantes genéticas, especialmente en genes que codifican dianas farmacodinámicas antipsicóticas.

13 SNPs (polimorfismos de un solo nucleótido) de 9 genes (ADRA2A, ADRB3, BDNF, DRD2, GNB3, HTR2C, INSIG2, MC4R y SNAP25) se asocian significativamente con el aumento de peso relacionado con los antipsicóticos ($p\text{-valor} < 0,05\text{-}0,001$).

La relaciones de los genes ADRA2A, DRD2, HTR2C y MC4R con el aumento de peso relacionado con los antipsicóticos fueron las más consistentes ($Hedges' g's = 0.30\text{-}0.80$, $ORs = 1.47\text{-}1.96$).

Las relaciones de los genes ADRB3, BDNF y SNAP25 con el aumento de peso relacionado con los antipsicóticos fueron menos consistentes.

Referencia (Primer autor, año): Spangaro M, 2018³⁰

Objetivos: Estudiar si la obesidad y el sobrepeso alteran la integridad de la sustancia blanca de los pacientes afectados por esquizofrenia, investigando la asociación entre los parámetros DTI (imagen por resonancia magnética con tensores de difusión) y el IMC de la muestra.

Muestra: 88 pacientes con esquizofrenia (28 mujeres y 60 hombres).

METODOLOGÍA

Tipo documento: Artículo original..

Diseño epidemiológico: Observación al estudio de casos.

Variables de medida: El IMC se calculó utilizando la fórmula $IMC = \text{peso (kg)} / \text{altura (m}^2\text{)}$.

Instrumentos para medir dichas variables:

- DSM-IV-TR criteria - Structured Clinical Interview (SCID-I) interview.
- PANSS.

Resultados: Un IMC elevado podría contribuir a la interrupción de la conectividad estructural en las redes córtico-límbicas, que desempeñan un papel crucial en el funcionamiento neurocognitivo, procesamiento emocional y psicopatología, que están alterados en la esquizofrenia.

Pacientes obesos y con sobrepeso muestran lesión y disfunción axonal, con axones más delgados y desorganizados o menor densidad axonal, lo que podría estar relacionado con la esquizofrenia.

Análisis del contenido de los documentos incluidos en la presente revisión

A continuación se describen los principales hallazgos derivados del análisis del contenido de los documentos incluidos en el presente TFG.

a) Existencia de una asociación entre esquizofrenia y obesidad

Son varios los estudios que encuentran una relación entre esquizofrenia y obesidad. Así, en un estudio

realizado por Muñoz-Calero Franco P, et al¹⁵ en pacientes hospitalarios con esquizofrenia, trastorno bipolar y trastorno esquizoafectivo, el 38% de la muestra presentó sobrepeso, el 22 % obesidad y el 4% obesidad mórbida.

En otro estudio de casos y controles realizado por Subramaniam M, et al¹⁶, que pretendía evaluar la distribución del IMC y la prevalencia de la obesidad en una amplia muestra, se observó un predominio de pacientes con esquizofrenia que padecían sobrepeso (58,7%) y obesidad (73,6%) en comparación con los sujetos control.

Minichino A, et al¹⁷ encontraron que las anomalías estructurales cerebrales relacionadas con el aumento de peso en adolescentes y adultos jóvenes sanos eran análogas a las presentes en personas con psicosis de primer episodio sin tratamiento previo y que además, estas personas con psicosis de primer episodio sin tratamiento previo obesas o con sobrepeso desarrollaban anomalías estructurales cerebrales más graves en áreas como lóbulos temporales, regiones prefrontales, ínsula y cuerpo calloso frente a aquellas con psicosis de primer episodio sin tratamiento previo sin sobrepeso u obesidad.

Heald AH, et al¹⁸, en su estudio de seguimiento durante diez años a 1307 personas con enfermedad mental grave (siendo el principal grupo de diagnóstico la esquizofrenia, trastorno esquizoafectivo y trastorno delirante) para determinar cómo cambiaban sus características antropométricas y metabólicas, encontraron que el IMC inicial fue de 28,6 kg/m², aumentando a 31,0 a los 10 años de seguimiento ($p = 0.043$).

Por último, Anjum S, et al¹⁹ observaron en su muestra de 30 pacientes con esquizofrenia que el 67% de ellos (13 mujeres + 7 hombres) tenían una elevada circunferencia de la cintura, y que ésta era la segunda alteración más común observada en esta muestra, siendo considerada el factor de riesgo más importante para desarrollar síndrome metabólico en pacientes esquizofrénicos sin tratamiento previo ($p < 0.001$).

b) Descripción de la direccionalidad de la asociación entre esquizofrenia y obesidad

Los estudios de seguimiento realizados hasta el momento apuntan a que la dirección de la asociación entre esquizofrenia y obesidad es a favor de que la esquizofrenia actuaría como un factor de riesgo para obesidad.

Así, Keinänen J, et al²⁰ en su estudio de seguimiento para observar cambios durante el primer año en pacientes con psicosis de primer episodio, mostraron que la proporción de pacientes que tenían circunferencia de cintura elevada al inicio del estudio fue de 27%, que aumentó a 44% a los 2 meses y a 54% a los 12 meses de seguimiento ($p < 0.001$). Concluyen que la prevención del desarrollo temprano de obesidad abdominal en primer episodio de psicosis es crucial, ya que ésta se acompaña de una inflamación crónica de bajo grado, que aumenta aún más el riesgo cardiovascular en esta población vulnerable. Sin embargo, indican que en su muestra solo una minoría de los pacientes con primer episodio de psicosis no tenía tratamiento previo, por lo que es posible que el uso de antipsicóticos afecte a las diferencias de base del estudio.

Keinänen J, et al²¹ en otro estudio de seguimiento durante 12 meses a pacientes adultos jóvenes con primer episodio de psicosis y a controles sanos identificaron la resistencia a la insulina como factor de riesgo para el aumento de peso y la obesidad abdominal. A los 12 meses de seguimiento, el 60,6% de los pacientes tenía sobrepeso u obesidad ($p < 0.003$) y el 58,8% tenía obesidad abdominal.

c) Cuantificación del tamaño del efecto de la posible relación entre esquizofrenia y obesidad

En la presente revisión no se ha encontrado ningún estudio epidemiológico que cuantifique el tamaño del efecto de riesgo de la esquizofrenia sobre el riesgo de padecer obesidad y viceversa. Sin embargo, sí que son numerosos los documentos que evalúan el tamaño del efecto de diferentes variables sobre el riesgo de padecer obesidad en pacientes con esquizofrenia, lo cual se expone a continuación.

d) Variables que explican la posible relación entre esquizofrenia y obesidad

Los investigadores que han explorado la relación entre la esquizofrenia y la obesidad han argüido diversas razones por las que esta relación podría explicarse. Así, la mala calidad de vida de los pacientes esquizofrénicos, el tratamiento antipsicótico, la falta de actividad física, el sexo femenino o la presencia de patologías médicas comórbidas, son las principales variables que podrían estar detrás del hecho de que los pacientes con esquizofrenia tiendan a tener sobrepeso o incluso ser obesos.

d.1. El tratamiento con antipsicóticos

En la revisión de la literatura realizada por Mc-Daid TM, et al²² se encontró que el riesgo de obesidad en personas diagnosticadas con esquizofrenia aumenta debido al tratamiento antipsicótico. Fonseka TK, et al²³ apuntan que el sistema inmunológico puede contribuir parcialmente al aumento de peso inducido por los antipsicóticos a través de alteraciones de los niveles de citoquinas mediadas por medicamentos antipsicóticos. Así, las citoquinas, que se elevan durante la acumulación de grasa, actúan dentro del hipotálamo para iniciar vías anorexigénicas (supresión del apetito) para disminuir la ingesta de alimentos y aumentar el gasto de energía. Una vez que la restricción calórica se logra, los niveles de citoquinas se reducen. Los antipsicóticos pueden perturbar la señalización de la adiposidad mediante la reducción de los niveles de citoquinas centrales, bloqueando así la vía a nivel del hipotálamo y cambiando los resultados de peso de nuevo hacia la acumulación de grasa. En concordancia con este estudio, Gonçalves P, et al²⁴ demostraron que el aumento de peso inducido por antipsicóticos es consecuencia de la desconexión del eje cerebro-tejido adiposo.

Los antipsicóticos atípicos pueden aumentar la lipogénesis, la diferenciación / hiperplasia del tejido adiposo (particularmente tejido adiposo visceral), la secreción de mediadores proinflamatorios y la resistencia a insulina y disminuir la lipólisis del tejido adiposo. En consecuencia, los pacientes que usan antipsicóticos tienen riesgo de desarrollar obesidad, diabetes tipo 2 y enfermedad cardiovascular. Los antipsicóticos atípicos tienen capacidad de inducir hiperfagia al actuar como antagonistas moderados de neurotransmisores de monoamina, específicamente receptores histamina, serotonina o dopamina en el SNC. La revisión realizada por Reynolds GP, et al²⁵ también afirma que el aumento de peso es un efecto secundario negativo de los fármacos antipsicóticos, especialmente los antipsicóticos de segunda generación o atípicos. En este sentido, Subramaniam M, et al¹⁶ describe que los individuos con medicamentos antipsicóticos típicos prescritos tenían 1,7 (1,02-2,91 95% CI) veces más probabilidades de ser obesos, mientras que los individuos que usaban antipsicóticos tanto típicos como atípicos tenían 2,2 veces (1,25-3,94 95% CI) más probabilidades de ser obesos en comparación con los que sólo tienen antipsicóticos atípicos. Por último, clozapina y olanzapina son los antipsicóticos más asociados con aumento de peso y adiposidad, seguidos de risperidona y quetiapina, mientras ziprasidona y aripiprazol están menos asociados^{24, 25}.

d.2. Estudios en pacientes sin tratamiento con psicofármacos

Algunos investigadores han conseguido explorar la obesidad en pacientes con esquizofrenia pero que nunca han sido tratados con antipsicóticos ("naïve") y han puesto de manifiesto que la obesidad aparece desde las primeras fases de la esquizofrenia, lo cual sugiere la existencia de una relación entre obesidad y esquizofrenia más allá del efecto de los psicofármacos. Muestran que el metabolismo anormal de la glucosa precede a los efectos de las intervenciones farmacológicas¹².

Como se ha mencionado anteriormente, Minichino A, et al¹⁷ encontraron que las personas con primer episodio de psicosis sin tratamiento previo obesas o con sobrepeso desarrollaban anomalías estructurales cerebrales más frecuentemente que aquellas con primer episodio de psicosis sin tratamiento previo sin sobrepeso u obesidad. Postulan que el aumento de peso y la acumulación de grasa visceral desencadenan una cascada de eventos, entre los que se incluyen la resistencia a la leptina y la insulina central, disfunciones de HPA, alteraciones del microbioma intestinal y la inflamación de bajo grado, que son potencialmente responsables de los daños estructurales cerebrales en individuos obesos y con sobrepeso. Todos estos factores se expresan en las personas con primer episodio de psicosis antes de la exposición a los antipsicóticos.

d.3. El efecto de la calidad de vida

Por otro lado, de nuevo McDaid TM, et al²² en su revisión bibliográfica describen un efecto de la pobre calidad de vida en la relación entre esquizofrenia y obesidad. En la revisión de Chao AM, et al¹¹ se indica que tanto la obesidad como las enfermedades psiquiátricas se asocian independientemente con el estigma, las burlas y el *bullying*, que podrían, a su vez, conferir riesgo para padecer uno u otro trastorno.

d.4. El efecto de la actividad física

McDaid TM, et al²² apuntan además a la falta de actividad física como variable que explica la obesidad en pacientes esquizofrénicos. Así, en su estudio de revisión citan los hallazgos de *Vancampfort et al* en donde los individuos con esquizofrenia presentaron una reducción del 40% de su actividad física por semana en comparación con los controles sanos, que podría deberse en parte a la mayor dificultad que poseen para realizar ejercicio debido a los efectos sedantes de los antipsicóticos.

d.5. El efecto del sexo biológico

Por otro lado, algunos estudios han señalado al sexo biológico como una variable explicativa del aumento de peso en pacientes con esquizofrenia. Así, Gonçalves P, et al²⁴ encontraron que las mujeres tienen mayor vulnerabilidad al aumento de peso inducido por antipsicóticos que los hombres. Análogos resultados encontraron Subramaniam M, et al¹⁶ que observaron que las mujeres tenían casi el doble de probabilidades de ser obesas en comparación con los hombres ($OR = 1,73; 1,14-2,64$ 95% CI). En su estudio, Yang F, et al²⁶ observaron que las pacientes con esquizofrenia de sexo femenino tienen mayor IMC y tasa de obesidad que los de sexo masculino ($p = 0.007$).

d.6. El efecto de condiciones médicas comórbidas

La salud física de los pacientes con esquizofrenia parece conferir un riesgo para la aparición de obesidad. Subramaniam M, et al¹⁶ describen que aquellos pacientes con condiciones médicas comórbidas tenían más probabilidades de ser obesos en comparación con los que no tenían ninguna ($OR = 1,6; 1,08-2,41$ 95% CI).

d.7. Variables de tipo genético que pudieran explicar la asociación entre esquizofrenia y obesidad

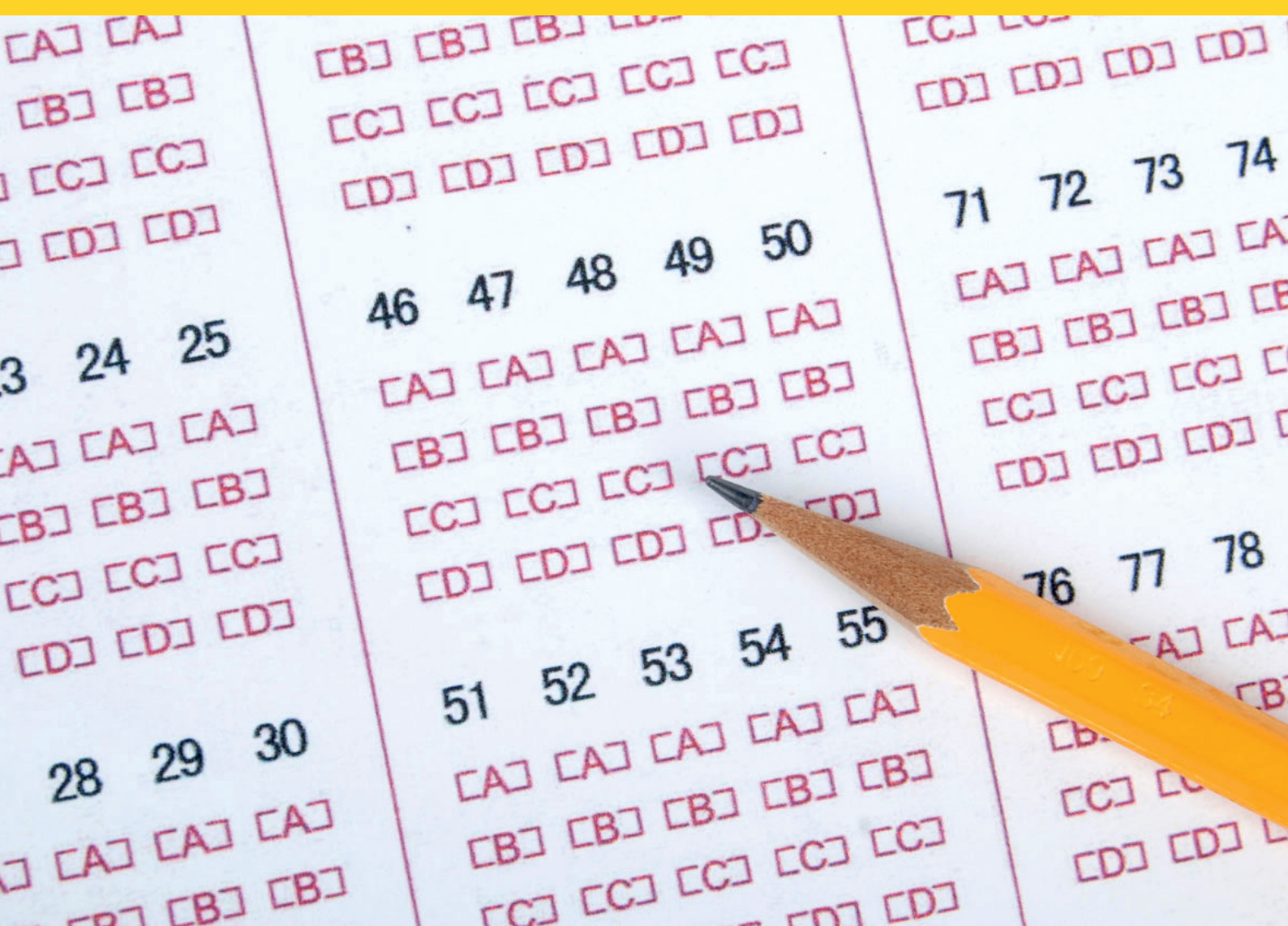
Como ya se ha mencionado anteriormente, algunas investigaciones han puesto de manifiesto que la obesidad aparece desde las primeras fases de la esquizofrenia, lo cual sugiere la existencia de una relación entre obesidad y esquizofrenia más allá del efecto de los psicofármacos¹². Esto lleva a plantearse la existencia de un nexo biológico común entre ambas patologías, quizá un sustrato de vulnerabilidad genética compartido. A día de hoy son escasos los estudios que hayan evaluado el efecto de los genes sobre el riesgo de padecer obesidad en aquellos individuos que sufren esquizofrenia.

En el estudio realizado por Hukic DS, et al²⁷ se encontraron variantes genéticas en genes de riesgo metabólico (genes MIA3, MRAS, P2RX7, CAMKK2, SMAD3 PPARD, MNTR1B y NOTCH2) asociadas con un aumento de la circunferencia de la cintura en pacientes con trastorno del espectro de esquizofrenia ($p < 0,046$), lo que sugiere una susceptibilidad genética compartida entre el trastorno metabólico y la psicosis *per se*. Por otro lado, la obesidad inducida por los psicofármacos parece variar entre pacientes. Así, algunos investigadores han descrito algunos genes relacionados con una mayor ganancia de peso en pacientes bajo tratamiento. En el estudio de Fang H,

Test-☐posiciones.net

T☐p

La mejor forma de preparar tu oposición.



et al²⁸ se apunta al gen que codifica el factor neurotrófico cerebral (BDNF) como uno de los implicados en esta relación. Así, estos investigadores encontraron una asociación significativa entre el polimorfismo Val66Met del gen BDNF y los valores de IMC en pacientes con esquizofrenia crónicos y medicados de sexo masculino ($p < 0.001$). En concreto, el IMC medio de los pacientes portadores del genotipo Met/Met fue mayor que el de sus portadores Val/Val ($p < 0.01$). Este gen también aparece como uno de los implicados en la relación esquizofrenia-obesidad en un reciente meta-análisis realizado por Zhang JP, et al²⁹. En él se señalan 13 polimorfismos situados en 9 genes (ADRA2A, ADRB3, BDNF, DRD2, GNB3, HTR2C, INSIG2, MC4R y SNAP25) que se asociaron significativamente con el aumento de peso relacionado con los antipsicóticos ($p\text{-valor} < 0,05\text{-}0,001$). Según estos autores, no existe un único gen de la obesidad en pacientes con esquizofrenia, sino que la ganancia de peso es probablemente poligénica y está afectada, además, por factores ambientales.

d.8. Interacción entre variables

Todas estas variables presentes en individuos con esquizofrenia no tienen un efecto de riesgo para obesidad aislado sino que algunos investigadores han observado relaciones de interacción entre ellas. Así, se ha descrito una interacción predictiva significativa para la obesidad entre el sexo biológico y los antipsicóticos típicos, éste con las condiciones médicas comórbidas, y de éstas con el nivel educativo¹⁶.

Discusión

El principal objetivo de la presente revisión bibliográfica fue evaluar si existía una relación de asociación entre esquizofrenia y obesidad en personas adultas y adolescentes de la población general. Todos los hallazgos resultaron haber encontrado relación entre ambas, por lo que hay evidencia suficiente para afirmar dicha relación.

Existen distintas variables que explican esta relación, observándose interacciones entre ellas.

A día de hoy, son escasos los estudios que han conseguido explorar la obesidad en pacientes con esquizofrenia pero que nunca han sido tratados con antipsicóticos (pacientes "drug-naïve")^{12, 17}. Además, existe gran cantidad de literatura científica que relaciona la esquizofrenia con síndrome metabólico, diabetes y enfermedad cardiovascular, mientras que aquella que se centra en relacionarla con la obesidad en concreto es escasa.

Por ello, se necesitan más estudios para examinar a fondo los mecanismos subyacentes de esta relación y disminuir así el riesgo de morbilidad y mortalidad en pacientes con esquizofrenia.

Las estrategias hasta ahora diseñadas para promover la salud física de estos pacientes en el sistema sanitario son insuficientes. La educación y la formación en el manejo de la obesidad en pacientes con esquizofrenia deben ser prioritarias para aumentar la esperanza de vida de estos. Estrategias de prevención tanto primaria como secundaria para intentar modificar los factores de riesgo de estos pacientes deben ser desarrolladas^{15, 22}.

Las limitaciones de la presente revisión son no haber consultado en más bases de datos ni haber consultado la llamada *literatura gris* (actas de congresos, tesis doctorales,...).

Discussion

The main objective of the present bibliographic review was to evaluate whether there was an association between schizophrenia and obesity in adults and adolescents from the general population. All the findings turned out to have found a relationship between the two, so there is sufficient evidence to affirm this relationship.

There are different variables that explain this relationship, observing interactions between them.

To date, there are few studies that have managed to explore obesity in patients with schizophrenia but who have never been treated with antipsychotics ("drug-naïve" patients)^{12, 17}. In addition, there is a large amount of scientific literature that relates the schizophrenia with metabolic syndrome, diabetes and cardiovascular disease, while that which focuses on relating it to obesity in particular is rare.

Therefore, more studies are needed to fully examine the underlying mechanisms of this relationship and thus reduce the risk of morbidity and mortality in patients with schizophrenia.

The strategies so far designed to promote the physical health of these patients in the health system are insufficient. Education and training in the management of obesity in patients with schizophrenia should be a priority to increase their life expectancy. Both primary and secondary prevention strategies to try to modify the risk factors of these patients should be developed^{15, 22}.

The limitations of the present review are not having consulted more databases or having consulted the so-called gray literature (conference proceedings, doctoral theses, ...).

Conclusiones

1. Existe evidencia suficiente para afirmar que hay una relación de asociación entre esquizofrenia y obesidad en personas adultas y adolescentes de la población general.
2. Los estudios de seguimiento realizados hasta el momento apuntan a que la dirección de la asociación entre esquizofrenia y obesidad es a favor de que la esquizofrenia actuaría como un factor de riesgo para obesidad.
3. En la presente revisión no se ha encontrado ningún estudio epidemiológico que cuantifique el tamaño del efecto de la relación entre esquizofrenia y obesidad.
4. La mala calidad de vida de los pacientes esquizofrénicos, el tratamiento antipsicótico, riesgos metabólicos intrínsecos preexistentes al uso de psicofármacos, la falta de actividad física, el sexo femenino, la presencia de patologías médicas comórbidas o determinados polimorfismos genéticos son las principales variables que podrían estar detrás del hecho de que los pacientes con esquizofrenia tiendan a tener sobrepeso o incluso ser obesos.
5. Los estudios apuntan a la existencia de un nexo biológico, un sustrato de vulnerabilidad genética compartido entre esquizofrenia y obesidad. Así, las variantes genéticas en los genes MIA3, MRAS, P2RX7, CAMKK2, SMAD3 PPARD, MNTR1B, NOTCH2, BDNF, ADRA2A, ADRB3, DRD2, GNB3, HTR2C, INSIG2, MC4R y SNAP25 estarían implicadas en la relación esquizofrenia-obesidad.

Conclusions

1. There is sufficient evidence to affirm that there is an association relationship between schizophrenia and obesity in adults and adolescents in the general population.
2. The follow-up studies carried out to date suggest that the direction of the association between schizophrenia and obesity is in favor of schizophrenia acting as a risk factor for obesity.
3. In the present review, no epidemiological study has been found that quantifies the effect size of the relationship between schizophrenia and obesity.
4. The poor quality of life of schizophrenic patients, antipsychotic treatment, intrinsic metabolic risks pre-existing to the use of psychotropic drugs, lack of physical activity, female sex, the presence of comorbid medical conditions or certain genetic polymorphisms are the main variables that they could be behind the fact that patients with schizophrenia tend to be overweight or even obese.
5. Studies point to the existence of a biological link, a shared genetic vulnerability substrate between schizophrenia and obesity. Thus, the genetic variants in the genes MIA3, MRAS, P2RX7, CAMKK2, SMAD3 PPARD, MNTR1B, NOTCH2, BDNF, ADRA2A, ADRB3, DRD2, GNB3, HTR2C, INSIG2, MC4R and SNAP25 would be implicated in the schizophrenia-obesity relationship.

Declaración de transparencia

La autora principal (defensora del manuscrito) asegura que su contenido es original y no ha sido publicado previamente ni está enviado ni sometido



OPOSICIONES

Servicio Andalúz de Salud

¡Trabajar en la Administración pública es ahora más fácil!

www.edicionesrodio.com






a consideración a cualquier otra publicación, en su totalidad o en alguna de sus partes.

Fuentes de Financiación

Ninguna

Conflicto de Intereses

No existen.

Publicación

El presente artículo no ha sido presentado como comunicación oral-escrita en ningún congreso.

BIBLIOGRAFÍA

1. Servicio Andaluz de Salud. *Guía de Práctica Clínica para el Tratamiento de la Psicosis y la Esquizofrenia*. Manejo en Atención Primaria y en Salud Mental. [Internet]. Consejería de Salud y Familias, Junta de Andalucía; 2019. Disponible en: http://www.juntadeandalucia.es/servicioandaluzdesalud/contenidos/publicaciones/Datos/715/pdf/1gpc_psi-cosis_completa.pdf
2. PortalCLÍNICA [Internet]. Barcelona: PortalCLÍNICA; c2018 [Consultada 20 Abril 2019]. *Esquizofrenia* [aprox. 12 pantallas]. Disponible en: <https://portal.hospitalclinic.org/enfermedades/esquizofrenia>
3. Castillejos MC, Martín-Pérez C, Moreno-Küstner B. *A systematic review and meta-analysis of the incidence of psychotic disorders: the distribution of rates and the influence of gender, urbanicity, immigration and socio-economic level*. Psychol Med [Internet]. 2018 Feb [Consultado 20 Abril 2019]; 22: 1-15. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29467052>
4. Kelley ME, Wan CR, Broussard B, Crisafio A, Cristofaro S, Johnson S, et al. *Marijuana Use in the Immediate 5-Year Premorbid Period is Associated with Increased Risk of Onset of Schizophrenia and Related Psychotic Disorders*. Schizophr Res [Internet]. 2016 Mar [Consultado 20 Abril 2019]; 171(1-3): 62-67. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4929616/>
5. National Institute of Mental Health [Internet]. Estados Unidos: NIMH; c2011 [Actualizada Sept 2017, consultada 20 Abril 2019]. *La esquizofrenia* [aprox. 6 pantallas]. Disponible en: <https://www.nimh.nih.gov/health/publications/espanol/la-esquizofrenia/index.shtml>
6. Xavier RM, Vorderstrasse A. *Genetic Basis of Positive and Negative Symptom Domains in Schizophrenia*. Biol Res Nurs [Internet]. 2017 [Consultado 20 Abril 2019]; 19(5): 559-575. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28691507>
7. Hardy A, Emsley R, Freeman D, Bebbington P, Garety PA, Kuipers EE, et al. *Psychological Mechanisms Mediating Effects Between Trauma and Psychotic Symptoms: The Role of Affect Regulation, Intrusive Trauma Memory, Beliefs, and Depression*. Schizophrenia Bulletin [Internet]. 2016 Jul [Consultado 20 Abril 2019]; 42 (Suppl 1): S34-43. Disponible en: <https://doi.org/10.1093/schbul/sbv175>
8. Suárez-Carmona W, Sánchez-Oliver AJ, González-Jurado JA. *Fisiopatología de la obesidad: Perspectiva actual*. Rev. chil. nutr. [Internet]. 2017 [Consultado 20 Abril 2019]; 44 (3): 226-233. Disponible en: https://scielo.conicyt.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0717-75182017000300226&lng=en
9. Chouinard V, Pingali SM, Chouinard G, Henderson DC, Mallya SG, Cypess AM, et al. *Factors associated with overweight and obesity in schizophrenia, schizoaffective and bipolar disorders*. Psychiatry Res [Internet]. 2016 Mar [Consultado 20 Abril 2019]; 237: 304-310. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26805561>
10. Organización Mundial de la Salud [Internet]. c2018 [citado 18 Enero 2019]. *Obesidad y sobrepeso* [aprox. 6 pantallas]. Disponible en: <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight>
11. Chao AM, Wadden TA, Berkowitz RI. *Obesity in Adolescents with Psychiatric Disorders*. Curr Psychiatry Rep [Internet]. 2019 Jan [Consultado 20 Abril 2019]; 21 (1): 3. Disponible en: <https://doi.org/10.1007/s11920-019-0990-7>
12. Freyberg Z, Aslanoglou D, Shah R, Ballon JS. *Intrinsic and Antipsychotic Drug-Induced Metabolic Dysfunction in Schizophrenia*. Front Neurosci [Internet]. 2017 Jul [Consultado 20 Abril 2019]; 11: 432. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28804444>
13. Fikreyesus M, Soboka M, Feyissa GT. *Psychotic relapse and associated factors among patients attending health services in Southwest Ethiopia: a cross-sectional study*. BMC Psychiatry [Internet]. 2016 Oct [Consultado 20 Abril 2019]; 16(1): 354. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27765033>
14. Stubbs B, Koyanagi A, Schuch F, Firth J, Rosenbaum S, Gaughran F et al. *Physical Activity Levels and Psychosis: A mediation Analysis of Factors Influencing Physical Activity Target Achievement Among 204 186 People Across 46 Low- and Middle-Income Countries*. Schizophr Bull [Internet]. 2017 May [Consultado 20 Abril 2019]; 43(3): 536-545. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27562855>

15. Muñoz-Calero Franco P, Sánchez Sánchez B, Rodríguez Criado N, Pinilla Santos B, Bravo Herrero S, Cruz Fourcade JF, et al. *Síndrome metabólico y riesgo cardiovascular en pacientes con diagnóstico de esquizofrenia, trastorno esquizoafectivo y trastorno bipolar*. Nutr. Hosp. [Internet]. 2015 Dec [Citado 2019 Abr 20]; 32 (6): 2715-2717. Disponible en: http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0212-16112015001200047&lng=es.
16. Subramaniam M, Lam M, Guo ME, He VYF, Lee J, Verma S, et al. *Body Mass Index, Obesity, and Psychopathology in Patients With Schizophrenia*. Journal of Clinical Psychopharmacology [Internet]. 2014 Feb [Consultado 20 Abril 2019]; 34 (1): 40-46. Disponible en: <https://www.scopus.com/record/display.uri?eid=2-s2.0-84891743690&origin=resultslist>
17. Minichino A, Ando' A, Francesconi M, Salatino A, Delle Chiaie R, Cadenhead K. *Investigating the link between drug-naïve first episode psychoses (FEPs), weight gain abnormalities and brain structural damages: Relevance and implications for therapy*. Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry [Internet]. 2017 Jul [Consultado 20 Abril 2019]; 77: 9-22. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28363765>
18. Heald AH, Martin JL, Payton T, Khalid L, Anderson SG, Narayanan RP, et al. *Changes in metabolic parameters in patients with severe mental illness over a 10-year period: A retrospective cohort study*. Aust N Z J Psychiatry [Internet]. 2017 Jan [Consultado 20 Abril 2019]; 51 (1): 75-82. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1177/0004867415625817>
19. Anjum S, Bathla M, Panchal S, Singh GP, Singh M. *Metabolic syndrome in drug naïve schizophrenic patients*. Diabetes & Metabolic Syndrome: Clinical Research & Reviews [Internet]. 2018 [Consultado 20 Abril 2019]; 12 (2): 135-140. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1871402117303636>
20. Keinänen J, Suvisaari J, Reinikainen J, Kieseppä T, Lindgren M, Mäntylä T, et al. *Low-grade inflammation in first-episode psychosis is determined by increased waist circumference*. Psychiatry Res [Internet]. 2018 Dec [Consultado 20 Abril 2019]; 270: 547-553. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0165178118310655?via%3Dihub>
21. Keinänen J, Mantere O, Kieseppä T, Mäntylä T, Torniainen M, Lindgren M, et al. *Early insulin resistance predicts weight gain and waist circumference increase in first-episode psychosis – A one year follow-up study*. Schizophrenia Research [Internet]. 2015 Dec [Consultado 20 Abril 2019]; 169 (1-3): 458-463. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0920996415300451>
22. McDaid TM, Smyth S. *Metabolic abnormalities among people diagnosed with schizophrenia: a literature review and implications for mental health nurses*. J Psychiatr Ment Health Nurs [Internet]. 2015 Apr [Consultado 21 Abril 2019]; 22(3): 157-170. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25524393>
23. Fonseka TM, Müller DJ, Kennedy SH. *Inflammatory Cytokines and Antipsychotic-Induced Weight Gain: Review and Clinical Implications*. Mol Neuropsychiatry [Internet]. 2016 May [Consultado 21 Abril 2019]; 2(1): 1-14. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4996002/>
24. Gonçalves P, Araújo JR, Martel F. *Antipsychotics-induced metabolic alterations: Focus on adipose tissue and molecular mechanisms*. Eur Neuropsychopharmacol [Internet]. 2015 Jan [Consultado 21 Abril 2019]; 25 (1): 1-16. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25523882>
25. Reynolds GP, McGowan OO. *Mechanisms underlying metabolic disturbances associated with psychosis and antipsychotic drug treatment*. J Psychopharmacol [Internet]. 2017 Nov [Consultado 21 Abril 2019]; 31 (11): 1430-1436. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28892404>
26. Yang F, Wang K, Du X, Deng H, Wu HE, Yin G, et al. *Sex difference in the association of body mass index and BDNF levels in Chinese patients with chronic schizophrenia*. Psychopharmacology [Internet]. 2019 Feb [Consultado 26 Abril 2019]; 236 (2): 753-762. Disponible en: <https://doi.org/10.1007/s00213-018-5107-1>
27. Hukic DS, Ösby U, Olsson E, Hilding A, Östenson CG, Gu HF, et al. *Genetic variants of increased waist circumference in psychosis*. Psychiatr Genet [Internet]. 2017 Dec [Consultado 26 Abril 2019]; 27 (6): 210-218. Disponible en: DOI: 10.1097/YPG.0000000000000181
28. Fang H, Zhen YF, Liu XY, Xu G, Soares JC, Zhao J, et al. *Association of the BDNF Val66Met polymorphism with BMI in chronic schizophrenic patients and healthy controls*. Int Clin Psychopharmacol [Internet]. 2016 Nov [Consultado 26 Abril 2019]; 31 (6): 353-357. Disponible en: DOI: 10.1097/YIC.0000000000000142
29. Zhang JP, Lencz T, Zhang RX, Nitta M, Maayan L, John M, et al. *Pharmacogenetic Associations of Antipsychotic Drug-Related Weight Gain: A Systematic Review and Meta-analysis*. Schizophr Bull [Internet]. 2016 Nov [Consultado 26 Abril 2019]; 42(6): 1418-1437. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27217270>
30. Spangaro M, Mazza E, Poletti S, Cavallaro R, Benedetti F. *Obesity influences white matter integrity in schizophrenia*. Psychoneuroendocrinology [Internet]. 2018 Nov [Consultado 26 Abril 2019]; 97: 135-142. Disponible en: <https://www.scopus.com/record/display.uri?eid=2-s2.0-85049854118&doi=10.1016%2fj.psyneuen.2018.07.017&origin=inward&txGid=98af8ec34c39a19028eea4d5a2e91067>