
PACIENTES CON ESQUIZOFRENIA DE EDAD AVANZADA. DETERIORO COGNITIVO Y FACTORES RELACIONADOS

Emilio González-Pablos

Centro Sociosanitario Hermanas Hospitalarias. Palencia

Rosa Sanguino-Andrés

Complejo Asistencial Universitario. Palencia

José A López-Villalobos

Complejo Asistencial Universitario. Palencia

Federico Iglesias-Santa Polonia

Complejo Asistencial Universitario. Palencia

Guillermo Hoyos-Villagrà

Centro Sociosanitario Hermanas Hospitalarias. Palencia

Clara González-Sanguino

Universidad Complutense. Madrid

Carlos Martín-Lorenzo

Centro Sociosanitario Hermanas Hospitalarias. Palencia

ch.palencia@hospitalarias.es

Resumen

Introducción:

La disfunción cognitiva se acepta hoy como una característica más de la esquizofrenia. A medida que los pacientes envejecen esta disfunción es mayor y es más difícil de valorar, debido al deterioro cognitivo asociado al envejecimiento, a otras enfermedades somáticas como la patología neurológica, cardiovascular, a la acción de numerosos fármacos, etc.

Objetivo:

En un grupo de pacientes con esquizofrenia de carácter grave, resistente a los tratamientos, ingresadas durante años, que han sido seguidas y evaluadas por nuestro equipo desde hace más de 31 años, estudiamos su

estado cognitivo actual, así como otras variables biológicas, clínicas, analíticas o farmacológicas y su relación con la enfermedad cerebrovascular.

Método:

A las 16 pacientes que sobreviven de la muestra inicial, se les realiza tomografía axial computarizada craneal, analítica, exploraciones clínicas / neuropsicológicas y se recogen enfermedades presentes, tratamientos farmacológicos, etc.

Resultados:

Los hallazgos de alteraciones vasculares cerebrales en nuestros pacientes dan como resultado lesiones de la sustancia blanca extensas y confluentes, presentes en un 43,8% de los casos.

De un amplio conjunto de medidas clínicas, cognitivas, analíticas, funcionales, factores de riesgo cardiovasculares y farmacológicos, únicamente observamos que las personas con lesiones de sustancia blanca presentaban diferencias significativas sobre las que no presentaban estas lesiones: un cociente intelectual verbal medio inferior, resultados medios en el Mini-Examen Cognoscitivo inferiores y niveles medios de homocisteína superiores.

Conclusiones:

En el grupo estudiado de pacientes con esquizofrenia existe una elevada prevalencia de lesiones en la sustancia blanca. Los pacientes que tienen esta patología tienen un mayor deterioro cognitivo y un nivel de homocisteína más elevado.

Palabras clave: Esquizofrenia, deterioro cognitivo, envejecimiento, enfermedad cerebrovascular, homocisteína.

Abstract

ELDERLY PATIENTS WITH SCHIZOPHRENIA. COGNITIVE IMPAIRMENT AND RELATED FACTORS

Introduction:

Today, cognitive dysfunction is accepted as a further feature of schizophrenia. As the patients age, this dysfunction is higher and harder to evaluate due to the interaction of cognitive impairment associated with age, other somatic diseases as neurological and cardiovascular disorder, psychoactive drug interactions, etc.

Aim of the study:

In a group of patients with severe schizophrenia, drug resistant, interned for years, who have been explored for more than 31

years by us, we study his cognitive dysfunction as well as other biological, clinical, analytical or pharmacological variables and his relationship with cerebrovascular disease.

Method:

The 16 surviving patients from the initial sample are given a computerized axial tomography, analytics, clinical and neuropsychological explorations and present diseases, drug treatments, etc, are collected.

Results:

We found extensive and confluent white matter lesions in 43, 8% of the cases.

From a wide ensemble array of clinical, cognitive, analytical and functional measures, cardiovascular and pharmacological risk factors, we only found that people with white matter lesions presented significantly lower verbal intellectual ratios than those who did not, lower results at the Mini Cognitive Examination and higher average levels of homocysteine.

Conclusions:

There is a high prevalence of white matter lesions in the group of patients with schizophrenia. Patients who have this pathology, also have higher cognitive dysfunction and increased homocysteine levels.

Key Words: Schizophrenia, cognitive dysfunction, aging, cerebrovascular disease, homocysteine.

Introducción

El presente estudio investiga el deterioro cognitivo de pacientes que padecen esquizofrenia, su evolución, su estado al llegar al envejecimiento, los numerosos factores que pueden influir y la potencial importancia de la enfermedad cerebrovascular.

Según el Manual Diagnóstico y Estadístico de los Trastornos Mentales (DSM-5) ¹, los déficits cognitivos son un componente más de la esquizofrenia y están en relación con los déficits laborales, sociales y educacionales. Aparecen antes de la psicosis y se mantienen durante su curso. Se trata de unos déficits que se extienden a casi todas las funciones cognitivas, pero con mayor repercusión en atención, memoria y funciones ejecutivas. Hoy se consideran una característica fundamental de la enfermedad.

Estos déficits cognitivos se considera que afectan a una parte importante de los pacientes (80%) ². Otra parte (en torno a un 20%) no son deficitarios en las pruebas neuropsicológicas ³.

Respecto a la evolución del deterioro cognitivo, la tesis predominante en los estudios de metodología longitudinal es que permanece estable una vez que hace su aparición ⁴.

En revisiones realizadas ^{5,6}, gran parte de los estudios muestran que la población de pacientes mayores con esquizofrenia crónica presenta un deterioro cognitivo significativo respecto a otros periodos de la enfermedad.

No obstante, los datos sugieren que el deterioro cognitivo permanece estable durante las edades medias de la vida y que al final de la madurez (65 años) pudiera darse un incremento en la velocidad de su progresión ⁴.

Además, otros autores ^{7,8} han señalado que aquellos pacientes con una larga historia de enfermedad e institucionalización

prolongada presentan un mayor deterioro cognitivo durante este periodo.

Para algunos autores, los déficits cognitivos asociados a la esquizofrenia no se verían afectados por el envejecimiento ^{9,10}. Para otros, los pacientes esquizofrénicos ancianos, sobre todo los institucionalizados crónicamente, presentan tasas de deterioro cognitivo grave muy elevadas ^{11,12,13,14}.

Ciampi ¹⁵ siguió a 289 pacientes durante 37 años, más del 25% tenían déficits cognitivos entre moderados y graves. En otro trabajo ¹⁶, en una cohorte de personas con esquizofrenia seguidas durante 40 años, se encontró que el grupo de más edad presentaba pérdida de memoria y de orientación. Otros autores ¹⁷, encontraron que los pacientes presentaban un deterioro cognitivo generalizado, mientras que los de mayor edad sufren un declinar cognitivo asociado a la edad similar al de la población general.

En un trabajo publicado recientemente por nuestro equipo ¹⁸, seguimos longitudinalmente a un grupo de pacientes a lo largo de más de 31 años, con una primera evaluación efectuada a 38 pacientes, la 2ª evaluación a los 15 años a 37 pacientes y la 3ª evaluación a los 15 años a 30 pacientes. Utilizando la Escala de Inteligencia de Wechsler para adultos (WAIS) encontramos que nuestras pacientes con esquizofrenia grave, institucionalizadas y con sintomatología persistente, presentan un nivel cognitivo global muy bajo, con mayor afectación en el área manipulativa que en la verbal en las tres evaluaciones. Las pacientes tienen un rendimiento entre una y más de dos desviaciones típicas por debajo de la media en los baremos del WAIS. Longitudinalmente existe una tendencia media estable entre la primera y segunda evaluación, con importante caída en la tercera evaluación en el área manipulativa. Es decir, la disfunción cognitiva que aparece en la es-

quizofrenia no es lineal y progresiva, pero se ve afectada de forma importante por el deterioro o envejecimiento en edades avanzadas.

Para estudiar el deterioro cognitivo en pacientes con esquizofrenia de edad avanzada es preciso un diagnóstico diferencial de las patologías asociadas que también pueden producir deterioro cognitivo ¹⁹: efectos secundarios de la medicación, trastorno depresivo, abuso de sustancias, exposición a agentes tóxicos, enfermedades infecciosas, trastornos endocrinos, trastornos metabólicos, trastornos cardiovasculares, hidrocefalia normotensiva, desnutrición, trastornos convulsivos, déficits sensoriales, etc.

Además, es preciso también un diagnóstico diferencial con otras demencias o trastornos neurocognitivos ¹: enfermedad de Alzheimer, demencia frontotemporal, enfermedad por cuerpos de Lewy, enfermedad vascular cerebral, traumatismo cerebral, consumo de sustancias o medicamentos, enfermedad por priones, enfermedad de Parkinson, enfermedad de Huntington y otras afecciones médicas.

Objetivos

- 1- Describir las variables demográficas, clínicas, cognitivas, analíticas, funcionales y las derivadas de estudios de tomografía axial computarizada (TAC) en un grupo de pacientes de edad avanzada que padecen esquizofrenia grave y permanecen institucionalizadas desde hace muchos años.
- 2- Estudiar la enfermedad cerebrovascular (ECV) en pacientes de edad avanzada que padecen esquizofrenia grave y contrastar las diferencias en variables demográficas, clínicas, cognitivas, analíticas y funcionales en pacientes con y sin ECV.

Método

Población:

Un grupo de 16 pacientes diagnosticadas de esquizofrenia, de sexo mujer, con edad media de 76,6 años y con un tiempo medio de ingreso de 48,6 años. Se trata de parte de las pacientes que sobreviven al grupo inicial de 38 que han venido siendo seguidas y evaluadas por nosotros desde hace más de 31 años. En realidad de este grupo sobreviven 20 pacientes, pero se han excluido para este trabajo a 4 pacientes que no aceptaron realizar las pruebas de imagen o bien su estado de salud no se lo permitía.

Variables e instrumentos:

Se recogieron variables sociodemográficas básicas: edad, sexo, tiempo de ingreso. Diagnóstico clínico según el DSM-5. Otros diagnósticos somáticos. Índice de masa corporal (IMC), obesidad (>29 IMC). Se realizaron pruebas analíticas necesarias tras ayuno de 8 horas. Se tomó la presión arterial en reposo. Para la definición del Síndrome Metabólico (SM) se utilizaron los criterios del consenso internacional ²⁰: al menos tres de los siguientes: - Obesidad abdominal por el incremento de la circunferencia abdominal (>88 cm en mujeres); - Elevación de la glucemia en ayunas (>100 mg/dl) o recibir tratamiento antidiabético; - Elevación de la presión arterial sistólica (HTA) >130 mm Hg o diastólica >85 mmHg o recibir tratamiento antihipertensivo; - Valores de lipoproteínas de alta densidad (cHDL) <50 mg/dl; - Triglicéridos >150 mg/dl.

Se recogieron también datos de los tratamientos con psicofármacos en el momento presente.

Se realizaron las siguientes pruebas: analítica completa; escalas: Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS), Mini-Examen Cognoscitivo (MEC-35), Escala de Evaluación de la Actividad Global (EEAG), Escala de Impresión Clínica Global (CGI), Escala de inteligencia de Wechsler para adultos (WAIS); y TAC cerebral.

La PANSS ^{21,22} consta de 30 ítems. Evalúa la gravedad del síndrome positivo, negativo y de la psicopatología general del trastorno esquizofrénico. Cada ítem se puntúa según una escala Likert de 7 grados de intensidad o gravedad (1, ausencia; 7, gravedad máxima). Las escala positiva y negativa tienen 7 ítems y la general tiene 16 ítems.

El MEC-35 ^{23,24} es una adaptación del Mini-Mental State Examination. Permite detectar el deterioro cognitivo y evaluar su gravedad. Las áreas que explora son: Orientación espacial y temporal, Memoria inmediata, Atención y cálculo, Memoria diferida, Lenguaje y praxis. Se obtiene una puntuación que puede ir de 0 a 35 puntos. El punto de corte recomendado para la población geriátrica (>65 años) es de 23/24, de tal manera que puntuaciones <23 se pueden considerar indicativas de posible deterioro cognitivo.

La EEAG ²⁵ evalúa el funcionamiento general de los pacientes psiquiátricos. Se trata de una escala que oscila entre 100 (actividad satisfactoria en una amplia gama de actividades) y 1 (expectativa manifiesta de muerte). A mayor puntuación, mejor nivel de actividad.

La CGI ²⁶, valora la gravedad del paciente, utilizando una escala Likert de 8 valores, que van desde 0 (no evaluado) a 7 (entre los pacientes más graves).

Con el WAIS ^{26,27}, se han considerado los cocientes intelectuales (CI) Verbal, Manipulativo y Total. Los CI tienen una media 100 y una desviación típica de 15.

En la TAC cerebral estudiamos la presencia de variables asociadas a ECV ¹: 0- Ausencia de ECV; 1- Infarto o hemorragia de grandes vasos; 2- Infarto o hemorragia en una localización estratégica (p. ej., en giro angular, en tálamo, en las regiones anterobasales del cerebro, etc.); 3- Dos o más infartos lacunares fuera del tronco del encéfalo; 4- Lesiones de sustancia blanca (LSB) extensas y confluyentes o leucoencefalopatía de perfil isquémico crónico (enfermedad de pequeño vaso o cambios isquémicos subcorticales).

Estudiamos también la presencia de otras variables asociadas a esquizofrenia en la TAC ^{29,30}. Es necesario señalar que no son alteraciones específicas de la esquizofrenia.

Procedimiento:

La muestra de investigación son 16 pacientes institucionalizadas, supervivientes de un grupo inicial de 38 que nuestro equipo de investigación viene estudiando desde hace más de 31 años, según consta en el apartado de población. Todas han sido evaluadas mediante los procedimientos descritos en el apartado variables e instrumentos. Para dar respuesta a nuestros objetivos se han realizado los análisis de datos que desarrollamos a continuación.

Análisis de los datos:

Se utilizaron estadísticos descriptivos y exploratorios. Siempre que fue necesario estudiar la asociación o diferencias entre medidas de las diferentes variables se consideró un nivel de significación $\alpha \leq .05$.

Para valorar la asociación o independencia entre variables cualitativas se utilizó la prueba de Chi cuadrado, considerando para la significación el estadístico exacto de Fisher. En la valoración de diferencias de me-

días entre variables cuantitativas se utilizó la prueba *t de Student* para muestras independientes, comprobando la normalidad en las distribuciones de las muestras mediante la prueba de Shapiro-Wilk.

Resultados

Respecto a los tratamientos psicofarmacológicos que siguen actualmente: 13 pacientes toman un solo neuroléptico, 3 pacientes toman 2 neurolépticos. Risperidona lo toman 6, olanzapina 3 y clozapina 3. El resto diferentes neurolépticos. La dosis media equivalente a clorpromazina diaria es de 493 mg/día, con un mínimo de 120 hasta un máximo de 1340^{31,32,33}.

Antecedentes médicos de interés en el área cardiovascular: 3 pacientes padecen fibrilación auricular. 2 cardiopatía isquémica. 2 síncope vasovagal. Otras enfermedades importantes: 2 pacientes han sido intervenidas de cáncer de mama, 2 epilepsia, 4 hipovitaminosis B12, 2 anemia.

En general, se recogen entre 3 y 6 enfermedades actuales en cada paciente. Para cada una de estas enfermedades siguen tratamientos específicos.

En relación con el nivel de actividad física, todas las pacientes tienen el nivel mínimo o sedentarismo. La alimentación es adecuada a su edad y necesidades.

En TAC cerebral, 7 pacientes tienen LSB (43,8% del total) y otras 5 tienen lesiones de sustancia blanca no suficientemente extensas. Otros numerosos hallazgos fueron considerados no significativos tras un minucioso análisis de las decenas de imágenes de cortes cerebrales de cada paciente (hemos recogido atrofia cortical y dilatación ventricular, a pesar de haber sido informados como no significativos).

Descripción de las tablas:

En la tabla 1, en la columna "Total" se pueden ver el número y el tanto por ciento de cada variable en relación al total de la muestra, en la parte inferior la media y la desviación de otras variables. En la tabla 2, en la columna "Total" se puede ver la media y desviación de cada variable. En la tabla 3, en la parte superior se puede ver el número y el tanto por ciento, y en la parte inferior la media y desviación de cada variable.

Las columnas que le siguen a continuación permiten ver la distribución de la variable entre los pacientes que tienen o no LSB y si se observa o no asociación entre variables marcada con un * cuando existe diferencia significativa en la distribución de proporciones.

Resultados de las dimensiones biológicas y analíticas (tabla 1):

Se ha observado independencia / no asociación entre presentar LSB y las variables obesidad, HTA, enfermedad cardiaca, tener perímetro abdominal mayor de 88 cm, presentar dilatación ventricular, tener atrofia cortical o presentar hipovitaminosis B12. Se observa relación significativa entre la variable LSB y tener síndrome metabólico, encontrando que las personas sin LSB presentan mayor proporción de síndrome metabólico.

En las dimensiones analíticas se ha observado independencia / no asociación entre presentar LSB y las variables presentar colesterol alto, presentar HDL-C bajo, triglicéridos elevados (>150 mg / dl), elevación de la glucemia (>100 mg/dl) o presentar TSH baja.

Se ha observado que las personas con LSB tienen significativamente niveles medios de homocisteína más elevados.

Tabla 1. Dimensiones biológicas / analíticas: Contraste entre pacientes que presentan lesiones en la sustancia blanca (LSB) y los que no presentan LSB

	TOTAL n (%)	LSB n (%)	No LSB n (%)	χ^2 (p Fisher)
LSB	7/16 (43.8)	7/16 (43.8)	9/16 (56.2)	
Obesidad	5/16 (31.2)	3/5 (60)	2/5 (40)	0.780 (.596)
HTA	5/16 (31.2)	3/5 (60)	2/5 (40)	0.780 (.596)
Colesterol alto	9/16 (56.2)	3/9 (33.3)	6/9 (66.6)	0.907 (.615)
HDL-C bajo	2/16 (12.5)	0/2 (0)	2/2 (100)	1.778 (.475)
Trigl. >150 mg/dl	5/16 (31.2)	1/5 (20)	4/5 (80)	1.667 (.308)
E.Glu>100 mg/dl	6/16 (37.5)	1/6 (16.7)	5/6 (83.3)	2.861 (.145)
P. abdom.>88 cm	7/16 (43.7)	3/7 (42.9)	4/7 (51.7)	0.004 (.949)
Enfermedad cardíaca	6/16 (37.5)	3/6 (50)	3/6 (50)	0.152 (.696)
Dilatación ventrículos	6/16 (37.5)	4/6 (66.6)	2/6 (33.3)	2.049 (.302)
Atrofia cortical	8/16 (50)	5/8 (62.5)	3/8 (37.5)	2.286 (.315)
Hipovitaminosis B12	4/16 (25)	2/4 (50)	2/4 (50)	0.085 (.771)
TSH baja	6/16 (37.5)	1/6 (16.7)	5/6 (83.3)	2.861 (.145)
Síndrome metabólico	5/16 (31.2)	0/5 (0)	5/5 (100)	5.657 (.034) *
	M (DT)	M (DT)	M (DT)	t de Student
Prolactina	28.58 (28.87)	30 (29.71)	27.34 (30.11)	0.17 (p = .866)
Homocisteína	14.41 (5.88)	17.81 (6.82)	11.77 (3.48)	2.309 (p = .037)*

Nota: * = $p \leq .05$; LSB = Lesiones sustancia blanca; HTA = Hipertensión arterial; HDL = Lipoproteína de alta densidad; TSH = Hormona estimulante de la Tiroides; E.Glu.= elevación de la Glucemia; Trigl. = Trigliceridos; P. abdom. = Perímetro abdominal.

Resultados de las dimensiones demográficas, cognitivas y clínicas (tabla 2):

No se han observado diferencias significativas de medias entre las personas con / sin LSB en dimensiones clínicas vinculadas a la PANNS, la CGI y la EEAG.

En el ámbito de las dimensiones cognitivas se ha observado que las personas con LSB tienen significativamente peores resultados medios en el MEC-35 (mayor deterioro cognitivo) y en el CI verbal del WAIS, no observándose diferencias en el CI total y manipulativo.

Tabla 2. Dimensiones demográficas, cognitivas y clínicas: Contraste entre pacientes que presentan lesiones en la sustancia blanca (LSB) y lo que no presentan LSB

	TOTAL M (DT)	LSB M (DT)	No LSB M (DT)	<i>t de Student</i>
Edad	76.69 (8.27)	80 (5.77)	74.11 (9.2)	1.46 (p = .165)
Años ingreso	48.63 (10.23)	51.86 (6.41)	46.11 (12.21)	1.12 (p = .280)
CI Verbal	67.94 (12.76)	60.43 (8.05)	73.78 (12.99)	-2.375 (p = .032)*
CI Verbal	67.94 (12.76)	60.43 (8.05)	73.78 (12.99)	-2.375 (p = .032)*
CI Manipulativo	56.12 (15.45)	49.14 (9.29)	61.56 (17.52)	-1.821 (p = .092)
CI Total	58.25 (15.46)	50.14 (6.91)	64.56 (17.71)	-2.034 (p = .061)
PANNS Total	105.19 (19.97)	111.29 (19.09)	100.44 (20.40)	1.083 (p = .297)
PANNS P	19.75 (6.77)	19 (6.65)	20.33 (7.21)	-0.379 (p = .710)
PANNS N	32.50 (9.61)	32.29 (7.08)	30.33 (11.12)	1.023 (p = .324)
PANNS G	53.69 (10.12)	57 (8.29)	51.11 (10.74)	1.168 (p = .262)
MEC-35	14.25 (8.79)	8.71 (5.43)	18.56 (8.86)	-2.260 (p = .020)*
CGI	5.31 (0.70)	5.46 (0.78)	5.22 (0.66)	0.568 (p = .579)
EEAG	33.75 (9.57)	28.57 (6.90)	37.78 (9.71)	-2.118 (p = .053)

Nota: * = $p \leq .05$; MEC-35=Mini Examen Cognoscitivo; PANSS = Escala de síndromes Positivo y Negativo; EEAG = Escala de la Actividad global; CGI = Escala de Impresión Clínica global; CI = Coeficiente Intelectual; LSB = Lesiones sustancia blanca.

Resultados de las dimensiones farmacológicas (tabla 3):

Se ha observado independencia / no asociación entre presentar LSB y las variables relativas a tomar risperidona, clozapina u olanzapina.

No se han observado diferencias de medias significativas entre las personas con / sin LSB y la dosis media equivalente a clorpromazina o el número de antipsicóticos consumidos.

Tabla 3. Dimensiones Psicofarmacológicas: Contraste entre pacientes que presentan lesiones en la sustancia blanca (LSB) y lo que no presentan LSB

	TOTAL	LSB	No LSB	
	<i>n</i> (%)	<i>n</i> (%)	<i>n</i> (%)	χ^2 (<i>p</i> Fisher)
Risperidona	6/16 (37.5%)	3/6 (50 %)	3/6 (50%)	0.152 (.696)
Clozapina	3/16 (18.7%)	0/3 (0 %)	3/3 (100%)	2.872 (.213)
Olanzapina	3/16 (18.7%)	1/3 (33.3 %)	2/3 (66.6%)	0.163 (.687)
	M (DT)	M (DT)	M (DT)	<i>t de Student</i>
DEC	494 (406)	570 (497)	435 (340)	0.643 (<i>p</i> = .531)
Nº antipsicóticos	1.44 (0.72)	1.57 (0.78)	1.33 (0.70)	0.636 (<i>p</i> = .535)
EEAG	33.75 (9.57)	28.57 (6.90)	37.78 (9.71)	-2.118 (<i>p</i> = .053)

Nota: * = $p \leq .05$; LSB = Lesiones sustancia blanca; DEC = dosis equivalente clorpromazina.

Discusión

El hallazgo más significativo de nuestro estudio es que una parte importante de las pacientes presentan LSB y que ésta se relaciona con el deterioro cognitivo.

También, que los factores de riesgo cardiovascular, los fármacos antipsicóticos, enfermedades cardíacas y otras, la edad y otras variables estudiadas no se relacionan con la presencia de LSB.

Patologías concurrentes

Los pacientes que padecen esquizofrenia suelen presentar múltiples patologías: síndrome metabólico, enfermedad cardiovascular, consumo de drogas, etc. Todos ellos constituyen factores de riesgo para el deterioro cognitivo y para la enfermedad cerebrovascular ^{34,35,36,37,38,39,40,41,42,43,44}.

Las siguientes cifras de prevalencia de factores de riesgo cardiovascular y el riesgo relativo (RR) en relación con la población normal se pueden considerar de referencia ⁴⁵: obesidad: 45-55 %, RR 1,5-2; tabaquismo: 50-80 %, RR 2-3; diabetes: 10-15 %, RR 2; hipertensión: 19-58 %, RR 2-3; dislipemia: 25-69 %, RR 5; síndrome metabólico: 37-63 %, RR 2-3.

En la población general en nuestro medio, según la Encuesta Europea de Salud en España EESE 2014 ⁴⁶, se consideran las siguientes cifras: obesidad: 16,91%; hipertensión: 18,4%; hipercolesterolemia: 16,5%; diabetes: 6,8%.

En el presente trabajo, las cifras de prevalencia de factores de riesgo cardiovascular son elevadas, pero no existe relación estadísticamente significativa entre ninguno de los factores y la enfermedad cerebrovascular; con el síndrome metabólico existe relación, pero de carácter opuesto al esperado (nin-

gún paciente con SM presenta LSB). Tampoco con otras enfermedades analizadas: cardíacas, vitamina B12, TSH baja, etc.

Estilo de vida

Está documentado que en muchos casos el estilo de vida de pacientes con esquizofrenia crónica es poco saludable, con escasa actividad física, tabaquismo, malos hábitos dietéticos, abandono de autocuidados y de los tratamientos, menor seguimiento de los consejos o pautas médicas, retraimiento en sus relaciones sociales, acceso más difícil al sistema sanitario, menor identificación de los problemas somáticos y cierta marginación y abandono con respecto a la población general ³⁵. En nuestro grupo de pacientes, con un largo periodo de ingreso, todos estos factores han estado muy controlados.

Fármacos antipsicóticos

También es necesario recordar los potenciales efectos secundarios de fármacos antipsicóticos; aquellos que más pueden afectar en este aspecto son: aumento de peso y factores de riesgo metabólico y cardiovascular ^{47,48}. Los antipsicóticos de segunda generación (SGA) producen más efectos sobre los factores de riesgo cardiovascular y metabólico, existiendo grandes diferencias individuales entre cada uno de los fármacos.

En un reciente metanálisis ³⁹ se encontró menor prevalencia de SM en sujetos con monoterapia (30,4%) frente a politerapia (35,2%). Los pacientes que tomaban aripipazol tuvieron la prevalencia más baja (19,4%), los que tomaban clozapina tuvieron la prevalencia más alta (47,3%). Entre ambos: amisulpirida (22,8%), antipsicóticos típicos (28,0%), risperidona (30,7%), olanzapina (36,2%), quetiapina (37,3%).

Dos revisiones ^{49,50}, concluyen afirmando que los antipsicóticos pueden tener efectos adversos sobre la salud física de los pacientes, variando en función de cada fármaco, de la dosis, de la edad, de la polifarmacia, etc.

En nuestro trabajo, tampoco existe una relación estadísticamente significativa entre los antipsicóticos y la enfermedad cerebrovascular, tanto en el tipo de antipsicóticos como en su número y dosis.

Síndrome metabólico, alteraciones cognitivas y riesgo de patología cerebrovascular

En los últimos años recogemos varios trabajos, relativos al envejecimiento en la población general ⁵¹. Así, la presencia de infartos silentes era más elevada en la población con síndrome metabólico ⁵². En otro estudio ⁵³ se asoció el SM con infarto cerebral. Otros autores ⁵⁴, realizando resonancia magnética a 1.588 sujetos neurológicamente sanos, encontraron que el 5,5% tenían al menos un infarto cerebral silente. La presión arterial elevada y la alteración glucémica fueron los factores más fuertemente asociados.

Los sujetos con hipertensión arterial tienden a rendir peor en todas las pruebas neuropsicológicas ⁵⁵. La hipertensión arterial se considera el factor de riesgo más importante en relación con la demencia vascular ⁵⁶.

La obesidad también ha sido asociada con un progresivo deterioro cognitivo ⁵⁷.

Los pacientes con diabetes rinden peor en varios dominios cognitivos ⁵⁸. Para otros autores ⁵⁹, en la diabetes tipo 2 los dominios atencionales y ejecutivos son los que más declinan a lo largo del tiempo. Alteraciones microvasculares causadas por la diabetes podrían ser la causa de alteraciones cerebrales y deterioro cognitivo ⁶⁰.

Conocemos pocos trabajos sobre el estudio de estos factores de riesgo en la población de pacientes con esquizofrenia. Algunos autores han estudiado el efecto del síndrome metabólico en pacientes con esquizofrenia sobre el aspecto cognitivo, encontrando que rendían peor en algunos dominios que aquellos que no lo presentaban ⁶¹. En otro trabajo ⁶², entre los componentes del síndrome metabólico, la obesidad abdominal y la hipertrigliceridemia fueron factores asociados con el deterioro cognitivo. Friedman ⁶³ estudió aspectos de la memoria en pacientes diagnosticados de esquizofrenia, con hipertensión e incremento del índice de masa corporal, encontrando afectación frente a la población general. En un reciente trabajo ⁶⁴, encontraron que el SM podría agravar la función cognitiva en la esquizofrenia crónica, en especial la memoria inmediata, la memoria retardada y la atención.

Para Nasrallah ⁶⁵, son necesarios más estudios que investiguen la influencia de los factores de riesgo cardiovascular en la disfunción cognitiva de estos pacientes.

En nuestro trabajo no existe ninguna relación entre los factores de riesgo cardiovascular recogidos y la enfermedad cerebrovascular, siendo razonable esperar lo contrario.

Esquizofrenia y enfermedad cerebrovascular

En una reciente revisión sobre el tema ⁶⁶, se constata la existencia de pocos datos acerca de la prevalencia de ECV en pacientes con esquizofrenia. Sobre 20 pacientes con trastornos psicóticos estudiados, encontraron 5 con ECV silente en exámenes de neuroimagen; el número de pacientes con esquizofrenia eran 6 y los casos de ECV silente eran 2. Esta frecuencia supondría el 25% para los pacientes con trastornos psicóticos y el 30% para los

pacientes con esquizofrenia, mientras que en la población general es del 5,8 al 17,7%. Parece que la edad y la hipertensión arterial son los factores de riesgo más importantes para desarrollar ECV silente.

Resulta llamativo que no exista asociación estadísticamente significativa entre las variables recogidas de factores de riesgo cardiovascular y la presencia o no de ECV, al igual que ocurre en nuestro trabajo.

Resulta llamativo que no exista asociación estadísticamente significativa entre las variables recogidas de factores de riesgo cardiovascular y la presencia o no de ECV, al igual que ocurre en nuestro trabajo. En otro trabajo posterior del mismo grupo ⁶⁷, con una muestra más amplia y comparándolo con otro grupo de pacientes con otra enfermedad mental severa, el riesgo de presentar patología cerebrovascular fue cuatro veces mayor en pacientes con esquizofrenia frente al otro grupo, siendo además los factores de riesgo cardiovascular homogéneos. Entre ambos grupos hubo diferencias significativas solamente en la toma de antipsicóticos: tiempo de tomar antipsicóticos de primera generación y tiempo de tomar dos o más antipsicóticos simultáneamente.

En nuestro trabajo no encontramos diferencias significativas en la toma de distintos antipsicóticos, el número y la dosis. Pero una vez más hay que tener en cuenta las características de nuestra población, así como que durante su largo periodo de ingreso han recibido varios tipos de antipsicóticos, solos o en politerapia. De hecho en el momento presente la dosis de los diferentes psicofármacos puede ser considerada elevada en relación a su edad.

Enfermedades cerebrovasculares

En España constituyen desde hace años una de las primeras causas de muerte ⁶⁸. La hipertensión arterial es el factor de riesgo cerebrovascular más prevalente, seguida de la dislipemia y la diabetes mellitus ⁶⁹.

Las estimaciones de prevalencia del tras-

torno neurocognitivo vascular en Estados Unidos son del 0,2% en el grupo de edad de 65-70 años y el 16% a los 80 o más años.

Los factores de riesgo más importantes para los trastornos vasculares cerebrales son: hipertensión, diabetes, tabaquismo, obesidad, niveles de colesterol elevados, niveles de homocisteína elevados, fibrilación auricular, etc. Como factores ambientales que influyen se reconocen: la neuroplasticidad, la educación, el ejercicio físico y la actividad mental ¹. Pero la edad es el factor más importante. La reserva cognitiva reducida en la edad avanzada, supone que una lesión pequeña puede dar lugar a un deterioro cognitivo importante. La presencia frecuente de enfermedades son factores coadyuvantes: déficits de vitamina B12 o ácido fólico, anemia, hipertensión arterial, etc. ⁷⁰.

Los estudios de imagen cerebral son fundamentales para el diagnóstico y la principal dificultad consiste en la interpretación de las imágenes. Así la extensión y localización de las lesiones, la relación con la historia clínica, etc., son elementos importantes para el diagnóstico ⁷¹.

Lesiones de sustancia blanca extensas y confluyentes (LSB)

Se denomina así a las imágenes focales o difusas que afectan a la sustancia blanca profunda periventricular o subcortical. Son muy frecuentes en pacientes ancianos. Se definen como áreas hipodensas en la TAC, puntiformes, mayores de 5 mm, que afectan selectivamente a la sustancia blanca periventricular o subcortical. Deben ser al menos 5 focos, con o sin lesiones confluyentes, de un diámetro superior a un centímetro (por debajo se consideran no significativas). La etiopatogenia de estas lesiones no está clara, suelen ser consecuencia de una isquemia

cerebral crónica, de una rotura de la barrera hematoencefálica, de una disfunción endotelial o de la combinación de estos elementos ^{72,73,74}.

Desde el punto de vista neuropsicológico ⁷⁵, el factor determinante de la presencia de alteración cognitiva en personas con LSB, junto con su localización, lo constituye el volumen de la sustancia blanca afectada. Varios trabajos relacionan la leucoaraiosis con el deterioro cognitivo ^{70,74,75,76}.

En relación con la esquizofrenia, en un reciente trabajo ⁷⁷ llevado a cabo con 166 pacientes con esquizofrenia y 213 controles sanos, con una edad media de 38,2 y 39,2 años respectivamente, se encontró que la velocidad de procesamiento de la información y el deterioro de la memoria de trabajo, dos de las disfunciones cognitivas básicas de la esquizofrenia, estaban asociadas a alteraciones de la microestructura de la sustancia blanca de carácter regional y global del cerebro, medidas por anisotropía fraccional de imágenes con tensor de difusión (DTI). En otro trabajo ⁷⁸ con TAC cerebral de 1.963 pacientes y 2.359 controles sanos de 29 estudios internacionales, se analizaron datos del DTI y se encontraron alteraciones de la sustancia blanca en su totalidad y en varias regiones específicas. Para los autores, la esquizofrenia es un trastorno en el que las conexiones de la sustancia blanca están alteradas en todo el cerebro.

En nuestro trabajo sí existe una relación estadísticamente significativa ente LSB y CI verbal, de tal manera que aquellas personas con LSB presentan un CI verbal mucho más bajo que aquellas que no tienen estas lesiones cerebrales. Las personas con LSB puntúan mucho más bajo en el MEC-35, con una media de 8.71 (nivel de deterioro cognitivo importante), frente a las personas que no tienen LSB.

La cifra tan elevada de LSB en nuestra población parece coincidir con los hallazgos referidos anteriormente, que apuntan en la dirección de una alteración en la conectividad cerebral.

La relación a la homocisteína, parece incidir en la importancia de este aminoácido como marcador o factor de riesgo en enfermedad cerebrovascular y cardiovascular ^{79,80, 81}.

Las limitaciones del presente trabajo son muchas, sobre todo por las características del grupo de pacientes, su escaso número y de un solo sexo, pero al mismo tiempo se trata de un grupo muy estudiado y seguido durante muchos años. Dado el deterioro cognitivo de las pacientes y su estado de salud, ha sido imposible realizar más pruebas neuropsicológicas que nos permitieran conocer más en profundidad la aportación específica de la LSB al incremento del deterioro cognitivo. Por otro lado, estamos trabajando en esta dirección con pacientes más jóvenes y con menos deterioro, así como en grupos control de neuroimagen cerebral en población de edad avanzada sin esquizofrenia. Creemos necesario investigar la enfermedad cerebrovascular en la esquizofrenia, por la repercusión en la asistencia y por los interrogantes teóricos que plantea.

Conclusiones

La enfermedad cerebrovascular en pacientes de edad avanzada con esquizofrenia, crónica e institucionalizada, parece frecuente.

Esta enfermedad cerebrovascular no parece estar relacionada con los factores de riesgo cardiovascular, ni con el tratamiento psicofarmacológico, ni con otras enfermedades estudiadas.

Esta enfermedad cerebrovascular sí parece tener relación con el deterioro cognitivo de

las pacientes y los niveles elevados de homocisteína.

Es necesario tomar con precaución los datos, pues nuestra población se corresponde con el subgrupo de pacientes más graves, no siendo representativa de la población general con esquizofrenia.

Son necesarios más estudios que aborden estas cuestiones.

Agradecimientos:

Recientemente hemos publicado un breve artículo como carta al director en la revista *International Psychogeriatrics* (82). Creemos que, dado el interés del tema, tiene sentido ofrecer ahora este artículo con una versión más extensa y detallada. Queremos agradecer a *International Psychogeriatrics* y a su Editor, Prof. Dilip V. Jeste, las facilidades para hacerlo posible.

Conflicto de intereses:

Los autores declaran la ausencia de conflicto de intereses.

Referencias

1. Asociación Americana de Psiquiatría. Manual diagnóstico y estadístico de los trastornos mentales (DSM-5), 5ª Ed. Madrid, Editorial Médica Panamericana; 2014.
2. Keefe RS, Fenton WS. How should DSM-V criteria for schizophrenia include cognitive impairment? *Schizophr Bull.* 2007 Jul;33(4):912-20.
3. Palmer BW, Heaton RK, Paulsen JS, Kuck J, Braff D, Harris MJ, et al. Is it posible to be schizophrenic yet neuropsychologically normal? *Neuropsychology.* 1997 Jul;11(3):437-46.
4. Napal O, Ojeda N, Sánchez P, Elizagarate E, Peña J, Ezcurra J, Gutierrez M. Curso evolutivo de la esquizofrenia y su impacto en la cognición: una revisión de la literatura. *Actas Esp Psiquiatr.* 2012 Jul-Aug;40(4):198-220.
5. Rajji TK, Mulsant BH. Nature and course of cognitive function in late-life schizophrenia: a systematic review. *Schizophr Res.* 2008 Jul;102(1-3):122-40.
6. Shah JN, Qureshi SU, Jawaid A, Schulz PE. Is There Evidence for Late Cognitive Decline In Chronic Schizophrenia? *Psychiatr Q.* 2012 Jun;83(2):127-44.
7. Friedman JI, Harvey PD, Coleman T, Bowie C, Parella M, White L, et al. Six-year follow-up study of cognitive and functional status across lifespan in schizophrenia: a comparison with Alzheimer's disease and

- normal aging. *Am J Psychiatry*. 2001 Sep;158(9):1441-8.
8. Harvey PD. Whats is the evidence for changes in cognition and functioning over the lifespan in patients with schizophrenia? *J Clin Psychiatry*. 2014;75 Suppl 2:34-8.
 9. Heaton R, Paulsen JS, McAdams LA, Kuck J, Zisook S, Braff D, et al. Neuropsychological deficits in schizophrenia: relationship to age, chronicity and dementia. *Arch Gen Psychiatry*. 1994 Jun; 51(6):469-76.
 10. Hyde TM, Nawroz S, Goldberg TE, Bigelow LB, Strong D, Ostrem JL, et al. Is there cognitive decline in schizophrenia? A cross-sectional study. *Br J Psychiatry*. 1994 Apr;164(4):494-500.
 11. Harvey PD, White L, Parrella M, Putnam KM, Kincaid MM, Powchik P, et al. The longitudinal stability of cognitive impairment in schizophrenia. Mini-mental State scores at one-and two-year follow-ups in geriatric in-patients. *Br J Psychiatry*. 1995 May;166(5):630-3.
 12. Arnold SE, Gur RE, Shapiro RM, Fisher KR, Moberg PJ, Gibney MR, et al. Prospective clinicopathologic studies of schizophrenia: accrual and assessment of patients. *Am J Psychiatry*. 1995 May;152(5):731-7.
 13. Kincaid MM, Harvey PD, Parrella M, White L, Putnam KM, Powchik P, et al. Validity and utility of the ADAS-L for measurement of cognitive and functional impairment in geriatric schizophrenic inpatients. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci*. 1995 Winter;7(1):76-81.
 14. Davidson M, Haroutunian V. Cognitive impairment in geriatric schizophrenic patients. In *Psychopharmacology: The Fourth Generation of Progress*. Bloom FE, Kupfer DJ (Editors). New York, Raven Press Ltd., 1995: 1447-1549.
 15. Ciompi L. Catamnestic long-term study on the course of life and aging of schizophrenics. *Schizophr Bull*. 1980;6(4):606-18.
 16. Winokur G, Pfohl B, Tsuang M. A 40-year follow up of hebephrenic-catatonic schizophrenia. In *Schizophrenia and Aging*. Miller NE, Cohen G (eds.). New York, Guilford Press;1987:52-60.
 17. Rajji TK, Voineskos AN, Butters MA, Miranda D, Arenovich T, Menon M, et al. Cognitive performance of individuals with schizophrenia across seven decades: a study using the MATRICS consensus cognitive battery. *The American journal of geriatric psychiatry: official journal of the American Association for Geriatric Psychiatry* 2013;21(2):108-18.
 18. Sanguino-Andrés R, López-Villalobos JA, González-Pablos E, Guarido-Rivera V, González-Sanguino C, López-Sánchez MV, Vaquero-Casado M. Longitudinal Study of Cognitive Variables in Women with Schizophrenia: 31-Year Follow-Up Study. *Span J Psychol*. 2015 Nov 27;18:E92.
 19. Gladsjo JA, Eastham JH, Jeste DV. Deterioro cognoscitivo en pacientes esquizofrénicos de edad avanzada. En:

- Hwang MY, Bermanzohn PC (editores). Esquizofrenia y patologías comórbidas. Barcelona, Masson; 2003.
20. Alberti KG, Eckel RH, Grundy SM, Zimmet PZ, Cleeman JI, Donato KA, et al. Harmonizing the metabolic syndrome: a joint interim statement of the International Diabetes Federation Task Force on Epidemiology and Prevention; National Heart, Lung, and Blood Institute; American Heart Association; World Heart Federation; International Atherosclerosis Society; and International Association for the Study Of Obesity. *Circulation*. 2009 Oct 20;120(16):1640-5.
 21. Kay SR, Fiszbein A, Opler L A. The Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS) for Schizophrenia. *Schizophrenia Bull*. 1987;13(2):261-76.
 22. Peralta V, Cuesta MJ. Psychometric properties of the Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS) in schizophrenia. *Psychiatry Res*. 1994 Jul;53(1):31-40.
 23. Folstein MF, Folstein SE, McHugh PR. "Mini-mental state" A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *J Psychiatr Res*. 1975 Nov;12(3):189-98.
 24. Lobo A, Sanz P, Marcos G, Día JL, de la Cámara C, Ventura T, et al. Revalidación y normalización del Mini-Examen Cognoscitivo (primera versión en castellano del Mini-Mental State Examination) en la población general geriátrica. *Med Clin (Barc)* 1999;112:767-74.
 25. American Psychiatric Association. DSM-III-R. Diagnostic and statistical Manual of Mental Disorders. Washington, APA; 1987.
 26. Guy W. Early Clinical Drug Evaluation (ECDEU) Assessment Manual. Rockville, National Institute Mental Health; 1976.
 27. Wechsler D. WAIS: Escala de Inteligencia de Wechsler para Adultos: Manual técnico. Madrid, TEA Ediciones; 1982.
 28. Kaufman AS, Lichtenberger EO. Claves para la evaluación con el WAIS-III. Madrid, TEA Ediciones; 1982.
 29. Sanjuán Arias J. Neuroimagen y esquizofrenia: de la investigación a la práctica clínica. En: Marti-Bonmarti L, Sanjuan Arias J, Carcia Marti G (editores). Guía de biomarcadores de neuroimagen en esquizofrenia. Barcelona, EdikaMed; 2012:VII-X.
 30. Bernardo Arroyo M, López-Ibor Alcocer MI. Neuroimagen. En: Vallejo Ruiloba J, Leal Cercos C. Tratado de Psiquiatría. Volumen I. Barcelona, Ars Médica; 2005: 606-627.
 31. Azanza JR. Guía práctica de farmacología del sistema nervioso central (14^o ed.). Barcelona, Gumbao Relaciones Graficas; 2014.
 32. Martínez O. Antipsicóticos de depósito o larga duración (depot). En: M Salazar, C Peralta, FJ Pastor (directores). Tratado de Psicofarmacología. 2^a ed. Madrid: Editorial Médica Panamericana; 2010: 866-875.

33. Villa LF (dir). *Medimecum. Guía de terapia farmacológica*. 20ª ed. Madrid, Springer Healthcare; 2015.
34. Leucht S, Burkard T, Henderson JH, Maj M, Sartorius N. *Physical Illness and Schizophrenia*. Cambridge, Cambridge University Press; 2007.
35. Meyer J M, Nasrallah HA. *Enfermedades médicas y Esquizofrenia*. Barcelona, Ars Médica; 2004.
36. Sartorius N. Physical illness in people with mental disorders. *World Psychiatry*. 2007Feb;6(1):3-4.
37. De Hert M, Correll CU, Bobes J, Cetkovich-BakMas M, Cohen D, Asai I, et al. Enfermedades físicas en pacientes con trastornos mentales graves. 1. Prevalencia, repercusión de los medicamentos y discrepancias en la asistencia sanitaria. *World Psychiatry* 2011;9-1:52-77
38. McEvoy JP, Meyer JM, Goff DC, Nasrallah HA, Davis SM, Sullivan L, et al. Prevalence of the metabolic syndrome in patients with schizophrenia: baseline results from the Clinical Antipsychotic Trials of Intervention Effectiveness (CATIE) schizophrenia trial and comparison with national estimates from NHANES III. *Schizophr Res*. 2005 Dec 1;80(1):19-32.
39. Vancampfort D, Syubbs B, Mirchell AJ, De Hert M, Wampers M, Ward PB, et al. Riesgo de síndrome metabólico y sus componentes en personas con esquizofrenia y trastornos psicóticos afines, trastorno bipolar y trastorno depresivo mayor: un análisis sistemático y metanálisis. *World Psychiatry* 2015;14:339-347.
40. González E, García FJ, Salgado C, Hoyos G, Herreros I, Gallardo R, Botillo C. Estudio acerca de las enfermedades médicas en un grupo de pacientes esquizofrénicos. *Informaciones Psiquiátricas* 2010; 202(4): 425-441.
41. González Pablos E, Alonso del Teso F, Sanguino Andrés R. Enfermedades médicas en esquizofrenia y comparación con la población normal. *An Psiquiatría* 2007; 23(1): 12-19.
42. Bobes J, Arango C, Aranda P, Carmena R, García-García 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;94:375-6.
43. Bernardo M, Cañas F, Banegas JR, Casademont J, Riesgo Y, Varela C. Prevalence and awareness of cardiovascular risk factors in patients with schizophrenia: a cross-sectional study in a low cardiovascular disease risk geographical area. *Eur Psychiatry*. 2009;24:431-41.
44. Gutiérrez-Rojas L, Azanza JR, Bernardo M, Rojo L, Mesa F, Martínez-Ortega JM. Prevalencia del síndrome metabólico en pacientes españoles con esquizofrenia y sobrepeso. El estudio CRESSOB. *Actas Esp Psiquiatr*. 2014;42(1):9-17.
45. Correll CU. Balancing efficacy and safety in the treatment with antipsychotics. *CNS Spectr*. 2007 Oct;12(Suppl 17):12-20, 35.

46. Encuesta Europea de Salud en España EESE 2014. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. Disponible en el portal estadístico del SNS del Ministerio de Sanidad.
47. American Diabetes Association; American Psychiatric Association; American Association of Clinical Endocrinologists; North American Association for the Study of Obesity. Consensus development conference on antipsychotic drugs and obesity and diabetes. *Diabetes Care*. 2004 Feb;27(2):596-601.
48. Rodríguez -Artalejo F, Baca E, Esmatjes E, Merino-Torres JF, Monereo S, Moreno B, et al. Valoración y control del riesgo metabólico y cardiovascular en los pacientes con esquizofrenia. *Med Clin (Barc)*. 2006 Oct 14;127(14):542-8.
49. De Hert M, Correll CU, Bobes J, Cetkovich-Bakmas M, Cohen D, Asai I, et al. Physical illness in patients with severe mental disorders. I. Prevalence, impact of medications and disparities in health care. *World Psychiatry* 2011 Feb;10(1):52-77.
50. Correll CU, Detraux J, De Lepeleire J, De Hert M. Effects of antipsychotics, antidepressants and mood stabilizers on risk for physical diseases in people with schizophrenia, depression and bipolar disorder. *World Psychiatry* 2015 Jun;14(2):119-136.
51. Segura B, Jurado MA. Síndrome metabólico y envejecimiento: déficit cognitivo y alteraciones estructurales del sistema nervioso central. *Rev Neurol* 2009;49(8):417-424.
52. Bokura H, Yamaguchi S, Iijima K, Nagai A, Oguro H. Metabolic syndrome is associated with silent ischemic brain lesions. *Stroke*. 2008 May;39(5):1607-9.
53. Kawamoto R, Tomita H, Oka Y, Kodama A. Metabolic syndrome as a predictor of ischemic stroke in elderly persons. *Intern Med*. 2005 Sep;44(9): 922-7.
54. Kwon H, Kim MJ, Lee S, Choi SH, Oh B, Yoon B. Metabolic syndrome as an independent risk factor of silent brain infarction in healthy people. *Stroke*. 2006 Feb; 37(2): 466-70.
55. Reitz C, Tang MX, Manly J, Mayeux R, Luchsinger JA. Hypertension and the risk of mild cognitive impairment. *Arch Neurol*. 2007 Dic;64(12).1734-40.
56. López Pérez-Díaz AG, Jiménez-Jáimez J. La hipertensión arterial como factor de riesgo para el deterioro cognitivo en la vejez: estudio de revisión. *Psicogeriatría* 2011; 3 (1): 19-28.
57. Whitmer RA, Gunderson EP, Barrett-Connor E, Quessenberry CP Jr, Yaffe K. Obesity in middle age and future risk of dementia: a 27 year longitudinal population based study. *BMJ*. 2005 Jun 11;330(7504):1360.
58. Muñoz G, Degen C, Schröder J, Toro P. Diabetes Mellitus y su asociación con deterioro cognitivo y demencia. *Med Clin Condes* 2016;27(2):266-270.
59. McCrimmon RJ, Ryan CM, Frier BM. Diabetes and cognitive dysfunction. *Lancet*. 2012 Jun 16;379 (9833):2291-9.

60. Formiga F, Reñe R, Pérez-Maraver M. Demencia y diabetes: ¿relación casual o causal? *Medicina Clínica* 2015;144(4):176-180.
61. Lindenmayer JP, Khan A, Kaushik S, Thanju A, Praveen R, Hoffman L, et al. Relationship between metabolic syndrome and cognition in patients with schizophrenia. *Schizophr Res.* 2012 Dec;142(1-3):171-6.
62. Boyer L, Richieri R, Dassa D, Boucekine M, Fernandez J, Vaillant F, et al. Association of metabolic syndrome and inflammation with neurocognition in patients with schizophrenia. *Psychiatry Res.* 2013 Dec 15;210(2):381-6.
63. Friedman JI, Wallenstein S, Moshier E, Parrella M, White L, Bowler S, et al. The effects of hypertension and body mass index on cognition in schizophrenia. *Am J Psychiatry* 2010; 167:1232-1239.
64. 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 Apr;202(4):313-8.
65. Nasrallah HA. Linkage of cognitive impairments with metabolic disorders in schizophrenia. *Am J Psychiatry.* 2010 Oct;167(10):1155-7.
66. Berrocal-Izquierdo N, Bernardo M. Esquizofrenia y enfermedad cerebrovascular. Descripción de una serie y revisión bibliográfica. *Actas Esp Psiquiatr.* 2014;42(2):74-82.
67. Berrocal-Izquierdo N, Bioque M, Bernardo M. Is cerebrovascular disease a silent condition in patients with chronic schizophrenia-related disorders? *International Clinical Psychopharmacology.* 2017 Mar;32(2):80-86.
68. Informe anual del Servicio Nacional de Salud 2012. Edición revisada. Junio de 2015. Madrid, Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad; 2015.
69. Brea A, Laclaustra M, Martorell E y Pedragosa A. Epidemiología de la enfermedad vascular cerebral en España. *Clin Invest Arterioscl.* 2013;25(5):211---217
70. Szoeki CEI, Campbell S, Chiu E, Ames D. Trastorno cognitivo vascular. En: Weiner MF, Lipton AM (directores). *Manual de Enfermedad de Alzheimer y otras Demencias.* Madrid, Editorial Médica Panamericana; 2010: 181-193.
71. Foster NL. Estudios por la imagen del sistema nervioso. En: Weiner MF, Lipton AM (directores). *Manual de Enfermedad de Alzheimer y otras Demencias.* Madrid, Editorial Médica Panamericana; 2010: 105-136.
72. Sartori P, et al. Lesiones en la sustancia blanca en el paciente anciano. Utilización de la terminología adecuada. *Rev Argent Radiol.* 2019. <http://dx.doi.org/10.1016/j.rard.2016.07.006>
73. Medrano Martorella S, Cuadrado Blázquez M, García Figueredo D, González Ortiza S, Capellades Fonta J. Imágenes puntiformes hiperintensas en la sustancia blanca: una aproximación diagnóstica. *Radiología.* 2012;54(4):321-335.

74. Turon Estrada A. Demencia vascular por lesiones de pequeño vaso. En: Alberca R, López-Pousa S (directores). Enfermedad de Alzheimer y otras demencias. 3ª edición. Madrid, Médica Panamericana; 2006: 461-470.
75. Tirapu-Ustárroz J, Luna-Lario P, Hernández-Goñi P, García-Suescun I. Relación entre la sustancia blanca y las funciones cognitivas. *Rev Neurol* 2011; 52: 725-42.
76. Jiménez I, Agulla J, Pouso M, Sabucedo M, Rodríguez-Yáñez M, Sobrino T et al. Deterioro cognitivo asociado a la leucoaraiosis: fisiopatología, manifestaciones clínicas y tratamiento. *Rev Neurol* 2008;47:536-544.
77. Kochunov P, Coyle T, Rowland L, Janashad N, Thompson P, Kelli S, et al. Association of White Matter With Core Cognitive Deficits in Patients With Schizophrenia. *JAMA Psychiatry*. Published online August 2, 2017.
78. Kelli S, Janashad N, Zalesky A, Kochunov P, Abartz I, Alloza C, et al. Widespread White matter microstructural differences in schizophrenia across 4322 individuals: results from the ENIGMA Schizophrenia DTI Working Group. *Molecular Psychiatry*, advance online publication, 17 October 2017; doi:10.1038/mp.2017.170.
79. Sepúlveda JM, Matía-Francés R, Martínez-Salio A, González de la Aleja J, Rodríguez-Peña Marín M, Porta-Etessam J. Homocisteína y enfermedad cerebrovascular. *Rev Neurol* 2004;38:347-358.
80. Ros E, Pintó X. Homocisteína, ácido fólico y enfermedad cardiovascular. Ediciones Mayo 2003.
81. Feng L, Isaac V, Sim S, Ng TP, Krishnan KR, Chee MW. Associations between elevated homocysteine, cognitive impairment, and reduced white matter volume in healthy old adults. *Am J Geriatr Psychiatry*. 2013 Feb;21(2):164-72.
82. González-Pablos E, Sanguino-Andrés R, López-Villalobos J, Iglesias-Santa Polonia F, Hoyos-Villagrà G, González-Sanguino C. Cognitive deterioration in schizophrenia: Aging and cerebrovascular disease. *International Psychogeriatrics*, 1-2. (2018) doi:10.1017/S1041610218000807.