

UNIVERSIDAD DE VALLADOLID

FACULTAD DE MEDICINA

TITULACIÓN:
**GRADO EN NUTRICIÓN HUMANA
Y DIETÉTICA**



TRABAJO FIN DE GRADO
**ESQUIZOFRENIA Y VITAMINA D,
LA RELACIÓN DESCONOCIDA**

AUTORA: ANDREA BERTOLETTI RODRÍGUEZ

TUTOR: ÁLVARO DÍEZ REVUELTA

CURSO: 2018-2019

RESUMEN

Introducción: La esquizofrenia es una enfermedad mental grave crónica perteneciente al grupo de las psicosis. Posee una etiología multifactorial con un componente genético demostrado pero impreciso. El diagnóstico se realiza siguiendo la pauta de cuestionarios y guías clínicas especializadas basadas en alteraciones de los patrones de pensamiento, percepción y afectividad. Aparte de la sintomatología propia de la enfermedad, en algunos casos pueden estar presentes distintas comorbilidades biológicas como son, entre otras, la inflamación cerebral, la oxidación y el síndrome metabólico. La vitamina D, que se ha demostrado deficiente en estos pacientes, tiene propiedades antioxidantes y desinflamatorias, lo cuál podría ser relevante en esta enfermedad.

Objetivos: Esta revisión tiene como objetivo determinar si existe una relación entre el déficit en vitamina D y la manifestación o gravedad clínica de la esquizofrenia.

Metodología: Se ha realizado una revisión sistemática de aquellos trabajos que estudian la relación entre los valores séricos de vitamina D presentes en estos pacientes y la sintomatología clínica. Para llevarlo a cabo se han utilizado artículos publicados en los últimos diez años.

Resultados: La mayoría de los artículos revisados encuentran un déficit significativo en los niveles de vitamina D en la esquizofrenia. En cuanto a la posible relación entre sintomatología clínica y los distintos niveles de vitamina D, no se han obtenido resultados concluyentes ya que casi el 60% de los artículos revisados muestran una relación significativa, mientras que el otro 40% apunta en la dirección contraria.

Conclusión: El déficit en vitamina D parece estar presente en la esquizofrenia. Sin embargo, los estudios disponibles hasta la fecha no han encontrado una relación entre este déficit y la gravedad de su manifestación clínica. Algunos factores como la heterogeneidad de la muestra de pacientes y su tratamiento farmacológico podrían ser responsables de la variabilidad de resultados. No obstante, son necesarias más investigaciones para poder establecer resultados concluyentes.

PALABRAS CLAVE

Esquizofrenia, vitamina D, neuroinflamación, estrés oxidativo, síndrome metabólico, sintomatología psicótica.

ABSTRACT:

Introduction: Schizophrenia is a mental pathology belonging to the psychosis group. It has a multifactorial etiology with a non-specific genetic component. The diagnosis is done with questionnaires and specialises guides based on the thought, perception and affectivity. Although this symptomatology, could appear different biologicals comorbidities like neuroinflammation, oxidative stress or metabolic syndrome. Furthermore, it is demonstrated in these patient vitamin D levels are deficient, it has antioxidant and desinflammatory properties which could be important on this pathology.

Objective: The objective of this review is determinate if exist a relationship between vitamin D and the severity or the development of schizophrenia.

Methodology: Systematic review of all the articles that study the relationship between the vitamin D blood levels and the clinical symptomatology. For this it is used all the articles publish in the last ten years.

Results: Most of the article which were review indicated a significant relationship between low vitamin D levels and schizophrenia. On the contrary, the symptomatology is not clearly related with vitamin D levels because almost 60% of the articles review shows a relationship and 40% on the other side.

Conclusion: Low vitamin D appears in schizophrenia. Otherwise, it is not indicatted a clear relationship between this deficit and the symptomatology seriousness. More investigations are necessary to establish better results.

KEYWORDS:

Vitamin D, schizophrenia, neuroinflammation, oxidative stress, metabolic syndrome, psychotic symptomatology.

ABREVIATURAS:

HHA: Eje hipotálamo-hipofisario- adrenal

LDL: Lipoproteínas de baja intensidad

IL-6: Interleuquina 6

TNF- α : Factor de necrosis tumoral alfa

CRP: Proteína C reactiva

HDL: Lipoproteína de alta densidad

ROS: Especies de oxígeno reactivo

SNC: Sistema nervioso central

MeS: Síndrome metabólico

BDNF: Factor neurotrófico derivado del cerebro

PANSS: Escala de síntomas positivos y negativos de la esquizofrenia

ADA: Asociación dietética americana

EZ: Esquizofrenia

GC: Grupo control

ÍNDICE

INTRODUCCIÓN y JUSTIFICACIÓN	6
DEFINICIÓN y EPIDEMIOLOGÍA:	6
DIAGNÓSTICO Y CLÍNICA	6
TRATAMIENTO:	8
COMORBILIDADES.....	9
Síndrome metabólico en esquizofrenia:	9
Esquizofrenia e inflamación cerebral:	10
La esquizofrenia y la oxidación	11
La esquizofrenia y la vitamina D	12
OBJETIVOS	13
MÉTODOS	14
BÚSQUEDA BIBLIOGRÁFICA:.....	14
CRITERIOS DE INCLUSIÓN Y EXCLUSIÓN:.....	14
EVALUACIÓN DE LA CALIDAD METODOLÓGICA:.....	15
EXTRACCIÓN DE DATOS:	15
GESTIÓN BIBLIOGRÁFICA:	15
RESULTADOS	16
RESULTADOS DE LA BÚSQUEDA BIBLIOGRÁFICA	16
<i>RESULTADOS CHECK-LIST</i>	17
Tabla 2: Volcado de resultados de los artículos seleccionados:	18
Relación entre los niveles de vitamina D y la esquizofrenia	21
Relación entre la vitamina D y sintomatología clínica	21
Otras variables estudiadas:	22
DISCUSIÓN	23
Relación entre los niveles de vitamina D y la esquizofrenia	23
Relación entre la vitamina D y la sintomatología clínica	23
Otras variables estudiadas:	23
CONCLUSIONES	26
BIBLIOGRAFÍA	27
ANEXOS	31
1: CRITERIOS RESUMIDOS DSM-IV Y CIE 10 PARA EL DIAGNÓSTICO DE LA ESQUIZOFRENIA: 31	
2: ALTERACIONES DEFINIDAS POR ADULT TREATMENT PANEL III PARA DEFINICIÓN DE SÍNDROME METABÓLICO	31
3: ESPECIES DE OXÍGENO REACTIVO (ROS).....	32
4: NIVELES DE VITAMINA D	32
5: CHECK LIST DE LA ASOCIACIÓN DE DIETÉTICA AMERICANA	32

INTRODUCCIÓN y JUSTIFICACIÓN

DEFINICIÓN y EPIDEMIOLOGÍA:

La esquizofrenia es una enfermedad mental grave crónica perteneciente al grupo de las psicosis. Se trata de un trastorno de etiología multifactorial que afecta a diversas funciones cerebrales, tales como el pensamiento, la percepción, las emociones o la conducta (1,2) y por tanto a la interrelación y adaptación del paciente a su entorno. Alrededor de un 1% de las personas padecen esta enfermedad, independientemente de sexo, raza o clase social. Así mismo la edad de inicio es variable según el género (3,4):

- En mujeres se inicia en la mayoría de los casos entre los 25-35 años.
- En hombres se inicia principalmente entre los 15-30 años.

En cuanto a su etiología, tiene un componente genético-hereditario de riesgo demostrado, pero aun así indeterminado al que se le suman factores ambientales precipitantes para su desarrollo tales como (4,5):

- Consumo de drogas.
- Cambios en el patrón del sueño.
- Acontecimientos vitales estresantes.
- Factores sociales (de competitividad o sobreesfuerzo).
- Complicaciones perinatales.
- Infecciones en la infancia.
- Maltrato infantil.

La combinación de estos factores de predisposición y precipitantes pueden iniciar un proceso de estrés fisiopatológico que desemboque en un episodio agudo de desequilibrio neuroquímico que, con el tiempo y tras varias recaídas, se cronifique sobre múltiples vías neurotransmisoras, tales como las de la dopamina y la serotonina, y así desencadenar la esquizofrenia (6,7).

En los años previos al inicio de la sintomatología se pueden observar una serie de signos premórbidos tales como: una disminución de la atención y la concentración aumentando el sentimiento de tristeza y ansiedad, dificultades para dormir, tendencia al aislamiento de amigos y familiares y un deterioro del funcionamiento personal. (3,8,9)

DIAGNÓSTICO Y CLÍNICA

Actualmente no existe ninguna prueba biológica analítica o de neuroimagen que pueda confirmar el diagnóstico. Éste se hace fundamentalmente de forma fenomenológica, esto es, siguiendo la pauta de cuestionarios y guías clínicas especializadas basadas en los síntomas experimentados por el paciente y bajo la interpretación clínica del médico psiquiatra (1,3,10)

Las principales guías clínicas de referencia son actualmente:

- DSM-V: de la Asociación Americana de Psiquiatría y la Clasificación internacional de las enfermedades (11)
- CIE 10: Trastornos mentales y de comportamiento perteneciente a la OMS (12)

* El Anexo I resumen de los principales criterios diagnósticos. y escala diagnóstica específica en esquizofrenia *Escala de síndromes positivos y negativos(PANSS)* (13)

Algunos de los síntomas positivos y negativos más descriptivos de la esquizofrenia se exponen a continuación_(14,15).

Síntomas positivos: se trata de la aparición de manifestaciones mentales, emocionales y conductuales anormales.

- Conducta alucinatoria: las explicaciones verbales o la conducta indican percepciones que no han sido generadas por estímulos externos. Suceden principalmente en el ámbito auditivo, pero también pueden ser visuales, olfativas o somáticas.
- Delirios: creencias infundadas, irreales e idiosincrásicas.
- Desorganización conceptual: proceso desorganizado de pensamiento caracterizado por la perturbación de las secuencias orientadas hacia la consecución de objetivos.
- Excitación: hiperactividad que se manifiesta a través de la conducta motriz, la intensificación de la capacidad de respuesta a los estímulos, actitud alerta exagerada o excesiva inestabilidad de ánimo.
- Grandiosidad: opinión exagerada de uno mismo y convicciones ilusorias de superioridad que incluyen delirios sobre capacidades extraordinarias, riqueza, conocimientos, fama, poder y rectitud moral.
- Susplicacia/perjuicio: ideas irreales o exageradas de persecución que se reflejan en actitudes cautelosas y desconfiadas, actitud exagerada de alerta o sospecha o delirios manifiestos de que los demás pretenden hacerle daño.
- Hostilidad: expresiones verbales y no verbales de ira y resentimiento que incluyen sarcasmos, conducta agresiva, insultos y violencias físicas.

Síntomas negativos: en este caso se trata de la disminución de la capacidad mental, emocional o conductual.

- Embotamiento afectivo: responsabilidad emocional disminuida caracterizada por una reducción de la expresión facial, en la modulación de las emociones y gestos de comunicación.
- Retracción emocional: falta de interés, participación o preocupación afectiva en los hechos cotidianos.
- Apatía pasiva: disminución del interés y de la iniciativa en interacciones sociales debidas a la pasividad, falta de energía o voluntad. Esto conduce a una reducción de la participación interpersonal y dejadez de las actividades cotidianas.
- Pobre relación: falta de empatía interpersonal, de conversación abierta y sensación de proximidad, interés o participación con el entrevistador. Se evidencia por una distancia interpersonal y por una reducida comunicación verbal y no verbal.
- Dificultad de pensamiento abstracto: se evidencia un deterioro en el pensamiento abstracto simbólico por una dificultad en la clasificación, generalización y procedimientos más allá de un pensamiento concreto o egocéntrico en la tarea de resolver un problema.

Aparte de éstos también existen **una serie de síntomas generales**, que no se encuadran en las categorías anteriores y que son igualmente útiles en el diagnóstico (14,15).

Adicionalmente, y relacionados con la sintomatología clínica descrita, los pacientes con esquizofrenia muestran una serie de **alteraciones cognitivas**. Se ha establecido que dichas alteraciones son un factor que determina el nivel de discapacidad del paciente y pueden ser principalmente de tres tipos (9,16,17):

- **Trastornos cognitivos premórbidos:** no parecen ser fruto de los síntomas de la enfermedad. Pueden ser trastornos de memoria y atención que anteceden el comienzo de la psicosis y permanecen estables después de ella, lo cual sugiere una independencia de los *síntomas positivos*.
- **Trastornos de memoria postmórbidos:** principalmente un daño en la memoria declarativa verbal y espacial, así como de la episódica. La información adquirida de forma precedente al inicio de la enfermedad está indemne.
- **Alteración de las funciones ejecutivas:** tras el primer episodio de esquizofrenia el paciente tiene la posibilidad de padecer déficits en planificación de conducta y en la memoria de trabajo. En etapas posteriores se produce el deterioro del pensamiento abstracto.

Se ha establecido que las anormalidades de atención pueden existir antes, durante y después de los episodios psicóticos agudos (9,16,17). Así mismo, las alteraciones cognitivas conducen a los pacientes con esquizofrenia a presentar bajas capacidades de funcionalidad básica y social, así como del autocuidado, y en general, una disminución de la calidad de vida consecuente.

Por último, muchos pacientes con esquizofrenia presentan anormalidades neuroanatómicas y neurofuncionales, tales como disminución del tamaño o grosor cortical en regiones prefrontales y parietales, sistema límbico y ganglios basales, así como un incremento del tamaño ventricular, o disfunciones en la conectividad entre regiones corticales para el correcto desempeño cognitivo. Sin embargo, no se ha logrado consolidar la capacidad diagnóstica de estas alteraciones mediante técnicas de neuroimagen.(18)

TRATAMIENTO:

La práctica terapéutica en la esquizofrenia va dirigida a intervenir farmacológicamente de forma temprana para minimizar sus síntomas y, a continuación, disminuir en lo posible el tratamiento antipsicótico en favor de abordajes psicoterapéuticos.

La base fundamental del tratamiento son los fármacos antipsicóticos que actúan sobre las vías de neurotransmisión alteradas (6). Dichos antipsicóticos pueden ser de primera generación o de segunda generación. El principal objetivo clínico es emplear los psicofármacos antipsicóticos para eliminar los síntomas lo antes posible, de forma que se reduzca el número de ingresos, que el paciente recupere el control de su persona y así evitar el deterioro gradual tanto biológico como psicosocial (19).

Una vez controlada la sintomatología, el abordaje psicoterapéutico integrador incluye intervención tanto cognitivo-conductual como psicosocial. Esta terapéutica suele estar dirigida tanto al paciente como a sus familiares/cuidadores y permiten mejorar su capacidad funcional y calidad de vida (20,21).

Una de las comorbilidades más destacadas en la esquizofrenia, especialmente tras el tratamiento antipsicótico, es el Síndrome Metabólico (22).

Además, como veremos en los próximos apartados, existe una alteración en múltiples mecanismos neurobiológicos tales como:

- Procesos de estrés oxidativo
- Inflamación del sistema nervioso (23–25).

COMORBILIDADES

Síndrome metabólico en esquizofrenia:

Los pacientes esquizofrénicos tienen mayor riesgo de muerte prematura debido principalmente a las enfermedades cardiovasculares (26). Es frecuente que estos pacientes presenten una serie de factores de riesgo tales como dislipidemia, obesidad abdominal, hipertensión, hipertrigliceridemia y resistencia a la insulina. La manifestación de estos factores al mismo tiempo constituye el *Síndrome Metabólico* (22,27).

Así mismo, hay evidencia de la asociación entre el síndrome metabólico, una mayor gravedad de los síntomas y duración de la enfermedad (22,28).

Algunos de estos pacientes presentan alteraciones significativas del mecanismo regulador de la ingesta y el apetito, que puede estar ocasionada tanto por el propio tratamiento antipsicótico, como por el propio estado de inflamación generado por la obesidad y/o la propia esquizofrénica (27). El resultado de todas estas asociaciones supone una disminución de la esperanza de vida de los pacientes esquizofrénicos que presenten asociado este síndrome (27).

En primer lugar, se ha demostrado que los antipsicóticos de segunda generación (principalmente la clozapina y la olanzapina) causan un incremento del peso y obesidad abdominal en el paciente, junto con alteraciones del metabolismo de los lípidos y la glucosa así como resistencia a la insulina (29). Estas alteraciones metabólicas ocurren incluso sin un aumento de peso en el paciente (26).

En este sentido, el tejido adiposo secreta multitud de hormonas relacionadas con el control de la saciedad y la resistencia a la insulina, cuyos mecanismos pueden verse alterados por el psicofármaco (30):

- La **adiponectina**. Es inversamente proporcional al grado de insulinoresistencia. Se trata de una citocina antiinflamatoria que se produce de manera exclusiva en los adipocitos, actúa sobre el hígado inhibiendo la gluconeogénesis y, por tanto, disminuye la glucosa endógena.
- La **resistina**. Es directamente proporcional al grado de insulinoresistencia. Tiene una función reguladora de la adipogénesis muy importante, es secretada específicamente por los adipocitos y su expresión está inducida durante la conversión de preadipocitos a adipocitos maduros. Su expresión aumenta sustancialmente tras la ingesta o tras la administración de insulina (31).
- La **leptina**. Su defecto produce hiperfagia y obesidad. Los valores de leptina están elevados en los obesos con síndrome metabólico, lo que podría implicar un defecto de su actividad. (30)

Los antipsicóticos intervienen en la desregularización de la homeostasis del tejido adiposo (25). Esto lo hacen por la específica intervención de estos psicofármacos sobre los receptores de la dopamina D2, que se localizan en el cerebro e intervienen sobre la saciedad y la ganancia de peso. La dopamina también impacta sobre las células β productoras de insulina del páncreas a través de la desregularización de los ácidos grasos libres (30,32).

Sin embargo, recientes estudios apuntan a que las alteraciones metabólicas en la esquizofrenia pueden ser debidas a la misma enfermedad, encontradas en pacientes no medicados y sin alteraciones conductuales crónicas (del estilo de vida y autocuidado) (33,34).

***Anexo II: alteraciones definidas por el *Adult Treatment panel III* para la definición del síndrome metabólico**

Esquizofrenia e inflamación cerebral:

Pacientes con esquizofrenia presentan elevados marcadores de inflamación en plasma. Esto apunta a que, al menos en algunos pacientes con esquizofrenia, se produce un incremento de la neuroinflamación en relación con mecanismos autoinmunes, y que esta puede estar involucrada en la patogénesis de la enfermedad. A esto se le suma la tendencia de estos pacientes a fumar, la obesidad, los trastornos del sueño y la pobre higiene bucal.

Hay múltiples evidencias de que en esquizofrenia (al menos en algunos pacientes) se produce una desregularización de varios sistemas homeostáticos, tales como el eje hipotalámico-hipofisario-adrenal (HHA) y la respuesta inflamatoria. Estas características patofisiológicas tienen una relación con el síndrome metabólico (22).

La hiperactivación del eje HHA conlleva la acumulación de grasa por mayor almacenamiento de lípidos y adipogénesis. Esto se produce a través de una alterada sensibilidad glucocorticoide del tejido adiposo abdominal, donde sus receptores se encuentran más concentrados (35). La resultante hipercortisolemia induce lipólisis, la liberación de ácidos grasos y la síntesis de lipoproteínas de baja densidad (LDL, del inglés Low Density Lipoproteins), todo ello resultando en la hipertrigliceridemia propia del Síndrome Metabólico (22).

El tejido adiposo, especialmente en la zona abdominal, conforma un sistema endocrino activo que contribuye a las respuestas inmunometabólicas patogénicas, tanto en el sistema nervioso central como en el resto del cuerpo. Esto lo hace, entre otros mecanismos, a través de la producción de citoquinas inflamatorias.

Las citoquinas son unas proteínas que se encargan de mediar las respuestas del sistema inmune, funcionan como mensajeros regulando intensidad y duración de dicha respuesta y estimulan o inhiben la proliferación de células, así como la secreción de anticuerpos u otras citoquinas. Las principales citoquinas que intervienen en los mecanismos de inflamación posiblemente alterados en pacientes con esquizofrenia son las pertenecientes al grupo de las llamadas proinflamatorias: la interleuquina-6 (IL-6) y el factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α , del inglés tumor necrosis factor), así como la proteína C reactiva (CRP del inglés C-reactive protein) que actúa como marcador de la inflamación.

Las citoquinas producidas periféricamente pueden acceder al cerebro, bien directamente a través de la barrera hematoencefálica (que se vuelve más permeable para las citoquinas por el aumento de las CRP), bien indirectamente a través de la activación de la microglía como respuesta al daño y a las infecciones.

Un resultante es la reordenación de las conexiones neurales dañadas y la disminución de la neurogénesis en determinadas estructuras cerebrales tales como aquellas reguladoras de la cognición y la emoción, lo que provoca un incorrecto funcionamiento en las mismas (36).

La activación de la respuesta proinflamatoria estimula la liberación de lípidos en el torrente sanguíneo, lo que resulta en una reducción de colesterol HDL (lipoproteínas de alta densidad) y fosfolípidos, así como un incremento en los triglicéridos (22).

Finalmente, la activación sostenida tanto del eje HHA como de la respuesta inflamatoria puede afectar la sensibilidad a la insulina y también alterar el metabolismo de la glucosa, actuando directamente sobre las células β del páncreas (32,37).

La esquizofrenia y la oxidación

En relación a la neuroinflamación y al Síndrome Metabólico, parece haber un incremento de la respuesta de estrés oxidativo la cuál puede ser también relevante en la patogénesis de la esquizofrenia (38).

El estrés oxidativo se define como una pérdida del equilibrio entre los elementos prooxidantes frente a los antioxidantes a favor del incremento de los primeros. Como resultado se produce un daño oxidativo de las células lipídicas, proteínas, enzimas, carbohidratos e incluso el ADN (39).

Las especies de oxígeno reactivo (ROS del inglés Reactive Oxygen Species) son especies químicas que contienen oxígeno y son capaces de robar un electrón a moléculas orgánicas, inorgánicas y átomos. Son generados en el metabolismo aeróbico. Estos radicales tienen funciones fisiológicas y patológicas en el desarrollo celular, diferenciación y envejecimiento (40). Alguno de los electrones puede escapar de la cadena de transporte y reaccionar con el oxígeno molecular lo que genera oxi-radicales que pueden causar peroxidación de lípidos en la membrana mitocondrial y membrana neuronal (40).

Para intentar que no se produzca esta peroxidación existen distintos sistemas de defensa antioxidante que poseen enzimas y compuestos no enzimáticos (40).

Cuando se genera un exceso de radicales libres o el sistema de defensa antioxidante no funciona, los radicales pueden interactuar con lípidos, ácidos nucleicos y proteínas causando daño e incluso muerte celular (40).

En el cerebro existe una alta demanda de oxígeno para mantener la fosforilación oxidativa y así generar energía. Además tiene bajos niveles de enzimas antioxidantes, una gran cantidad de ácidos grasos así como una alta tasa de actividad metabólica oxidativa por lo que es uno de los órganos más susceptibles de sufrir oxidación (40). Es por esto que podemos concluir que las células del SNC son más vulnerables a los efectos tóxicos del ROS que las células de otros órganos corporales (41).

Hay numerosa evidencia de daño oxidativo en esquizofrenia, que probablemente contribuye al curso de deterioro y pobre resultado clínico en esta enfermedad (42,43). Así mismo, este estrés oxidativo está estrechamente relacionado con la inflamación. Muchos mediadores inflamatorios están activados por moléculas oxidativas, mientras que células inmunológicas activadas tales como la microglía generan ROS.

La compleja interrelación entre estrés oxidativo e inflamación está en parte gobernada por la interacción recíproca entre el factor de transcripción Nrf2 (relacionado con la inducción genética antioxidante) y NF- κ B (relacionado con la activación de genes proinflamatorios) (44).

Por tanto, los sistemas redox e inflamatorio pueden influirse mutuamente bajo un condición patofisiológica común a las alteraciones metabólicas que los pacientes con esquizofrenia presentan (45)

***Anexo III: cuadro resumen de especies de ROS**

La esquizofrenia y la vitamina D

La vitamina D deriva de la síntesis epidérmica producto de la radiación solar y en una menor proporción a través de la ingesta alimentaria, bien desde fuentes vegetales (en forma de D2) o fuentes animales (D3). (46) Su absorción se produce en el tubo digestivo, hidroxilándose primero en el hígado y posteriormente en el riñón donde se obtiene la forma biológicamente activa: 1.25OH 2D. (46)

Hoy en día se estima que hay una epidemia mundial de insuficiencia de vitamina D.

Se trata de una vitamina esencial para la salud, que interviene en la regulación del metabolismo del calcio y por tanto en la integridad ósea. Además, se sabe que esta vitamina tiene otras funciones, tales como: el desarrollo y el funcionamiento cerebral, el correcto funcionamiento del sistema inmune, la diferenciación celular, la función muscular y la capacidad antiinflamatoria (47)(46)

Tanto los efectos antiinflamatorios como su influencia en la regulación del sistema inmune, neurotransmisión y neuroprotección derivan de la capacidad de esta vitamina para actuar sobre la Glia y las neuronas. (47). Recientemente se ha identificado una relación existente entre los niveles de vitamina D con la prevalencia de distintos tipos de cáncer, así como distintas enfermedades: autoinmunes, cardiovascular, infecciosas y mentales; cáncer prostático, de pecho y colorrectal; esclerosis amiotrófica lateral; esclerosis múltiple; autismo; enfermedad de Párkinson; diabetes y síndrome metabólico (MeS). (48)

La vitamina D tiene una función neuroprotectora y además un rol en el correcto neurodesarrollo. En este sentido, el factor neurotrófico derivado del cerebro (BDNF, del inglés Brain-derived neurotrophic factor) es una proteína inducida por la vitamina D que se sintetiza en hipocampo y la corteza cerebral, y que interviene en el adecuado desarrollo, diferenciación y supervivencia de las neuronas. Además, la vitamina D es capaz de reducir la cantidad de radicales libres y especies reactivas al oxígeno, promoviendo un descenso del estrés oxidativo.

Hay evidencia significativa de que los pacientes con esquizofrenia presentan bajos niveles de vitamina D, y que está presente incluso en aquellos pacientes de primer episodio libres de las alteraciones propias de la enfermedad y medicación crónica.

Esta deficiencia se ha vinculado con un incremento de la respuesta autoinmune e inmune, anormalidades neuroanatómicas (49), así como en un peor rendimiento cognitivo, falta de control y regulación de la conducta, alteraciones en el estado de ánimo y, por último, con un incremento en la sintomatología psicótica.

***Anexo IV: niveles basales de la vitamina D en adultos**

OBJETIVOS

El objetivo que tiene esta revisión sistemática es conseguir determinar si, según los estudios existentes hoy en día, existe una relación entre el déficit en vitamina D y la manifestación o gravedad clínica (sintomatológica) de la esquizofrenia.

MÉTODOS

BÚSQUEDA BIBLIOGRÁFICA:

Para la presente revisión sistemática se ha realizado una búsqueda de artículos en uno de los motores de búsqueda de literatura científica más relevantes: PubMed. La búsqueda se realizó desde el año 2009 hasta el presente. Se empleó el sistema de búsqueda basado en el tesoro MeSH (Medical Subject Headings), creado por la Biblioteca Nacional de Medicina de EEUU, que proporciona una terminología jerárquicamente organizada para la indexación y catalogación de información biomédica

El comando de búsqueda que incluye las combinaciones terminológicas incluidas fue el siguiente:

- ((“Schizophrenia/diet therapy”[Mesh] OR “Schizophrenia/epidemiology”[Mesh] OR “Schizophrenia/etiology”[Mesh] OR “Schizophrenia/immunology”[Mesh] OR “Schizophrenia/metabolism”[Mesh])) AND “Vitamin D”[Mesh]

Tras esta búsqueda basada en el sistema MeSH, se realizó una búsqueda simple empleando los términos “schizophrenia AND vitamin d”. Esta decisión se ha tomado ya que el sistema MeSH es más estricto y en ocasiones puede incluir algunos artículos mal o incompletamente indexados.

CRITERIOS DE INCLUSIÓN Y EXCLUSIÓN:

La lista de títulos y resúmenes proporcionada por la búsqueda fue analizada minuciosamente para seleccionar artículos que cumplieren los siguientes ***criterios de inclusión***:

- Una antigüedad inferior a diez años (periodo 2009-2019).
- Escritos en inglés o en español.
- Al menos un grupo de pacientes con diagnóstico de esquizofrenia siguiendo los criterios de las guías clínicas DSM-IV o CIE 10.
- Para la medición de la sintomatología psicótica usen la escala de síntomas positivos y negativos en la esquizofrenia (PANSS, del inglés The Positive and Negative Syndrome Scale) o las escalas para la evaluación de los síntomas positivos y negativos (SAPS y SANS respectivamente).
- Para la medición de la vitamina D usen la prueba de la 25-hidroxivitamina D (25-OH vitamina D) en sangre.

Por último, se establecieron los siguientes ***criterios de exclusión***:

- Pacientes menores de edad o mayores de 65 años.
- Estudios de modelos animales o computacionales.
- Tratamientos o controles nutricionales diferentes a la Vitamina D.

***Nota:** dada la gran heterogeneidad de tratamientos antipsicóticos (típicos y atípicos) que los pacientes con esquizofrenia presentan en la literatura científica entre estudios, e incluso dentro de un mismo estudio, no se establecieron criterios de inclusión o exclusión a este respecto.

EVALUACIÓN DE LA CALIDAD METODOLÓGICA:

Para valorar la calidad metodológica de cada artículo seleccionado se utilizó la lista de comprobación (tipo “check-list”) propuesta por la Asociación de Dietética Americana (ADA) para estudios experimentales y revisiones, cuyo objetivo es ayudar a la identificación de artículos con suficiente información y validez científica.

***Anexo V: check-list (partes y explicación de la puntuación)**

EXTRACCIÓN DE DATOS:

Los datos extraídos para cada uno de los estudios definitivos de la selección fueron:

- Referencia completa del artículo (se emplearán autores y año para su identificación en tablas y texto).
- Tipo de estudio (transversal o ensayo clínico longitudinal) y sus características metodológicas principales.
- Grupos de estudio y sus tamaños muestrales.
- Tipos de pacientes con esquizofrenia (primeros episodios y/o crónicos).
- Variables medidas y métodos/herramientas de evaluación y/o de intervención.
- Resultados más relevantes en relación con la vitamina D (25OH en sangre) y la sintomatología psicótica (PANSS).
- Resultados relativos a otras variables relacionadas con la vitamina D y la sintomatología psicótica (posibles mediadores).

GESTIÓN BIBLIOGRÁFICA:

La totalidad de los artículos citados en este trabajo han sido organizados y referenciados con la ayuda del programa gestor bibliográfico Mendeley.

RESULTADOS

RESULTADOS DE LA BÚSQUEDA BIBLIOGRÁFICA

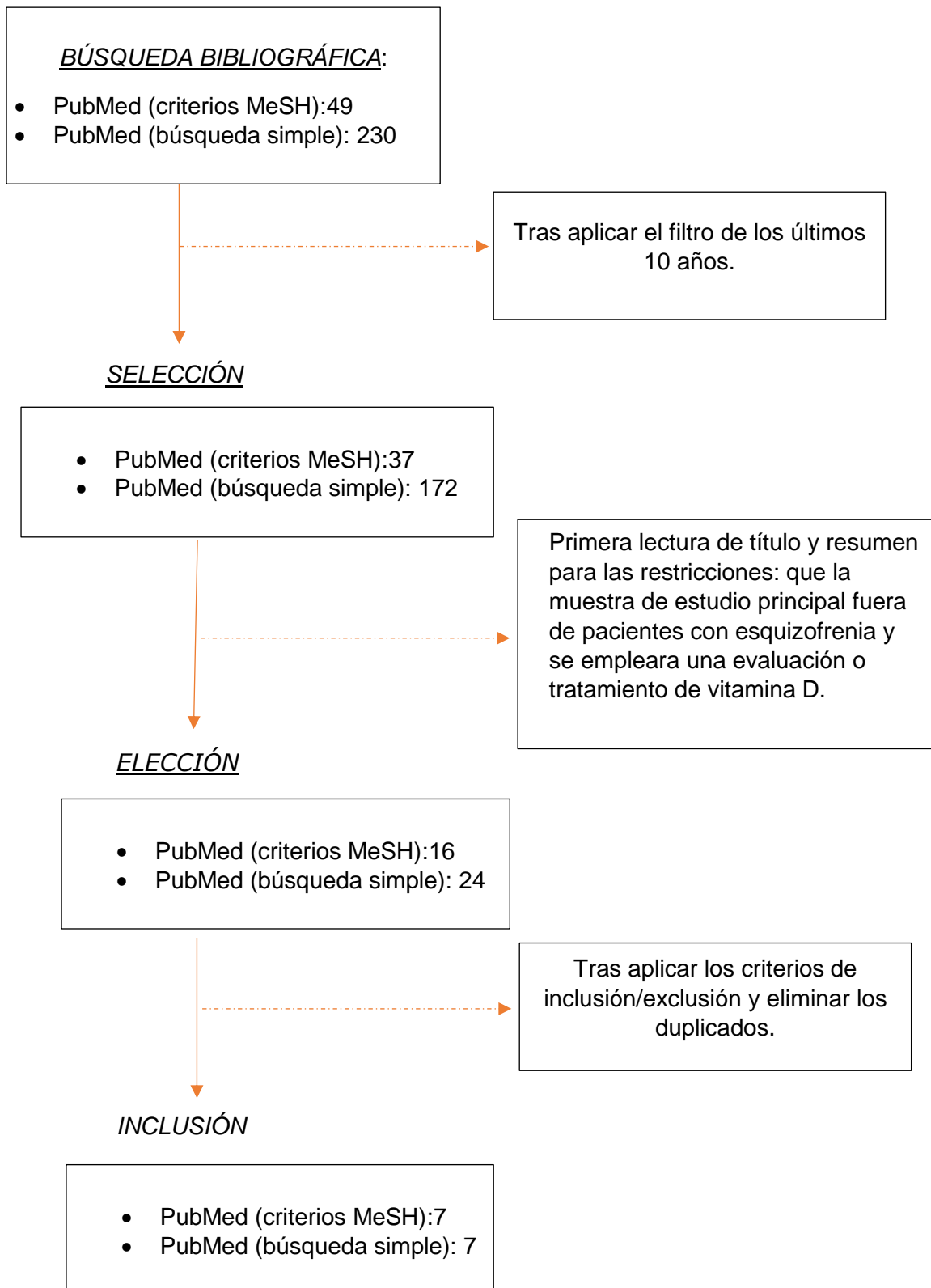


Figura 1: Diagrama de flujo para la selección, elección e inclusión definitiva de artículos.

RESULTADOS CHECK-LIST

Tabla 1: Volcado de resultados del Check-list (50)

Artículo	“YES” dados	Puntuación
1. Doğan Bulut et al. 2016(51)	10	+
2. Shivakumar et al., 2015.(52)	6	-
3. Graham et al., 2015(53)	8	+
4. Krivoy et al., 2017(54)	11	+
5. Cieslak et al., 2014(55)	8	+
6. Yüksel et al., 2014(56)	8	+
7. Kulaksizoglu et al., 2017(57)	7	+
8. Itzhaky et al., 2012(58)	8	+
9. . Yazici et al., 2019(59)	9	+
10. Ghaderi et al., 2019(60)	9	+
11. Lally et al., 2019 (61)	11	+
12. Akinlade et al., 2017(62)	8	+
13. Sheikhmoonesi et al., 2016(63)	9	+
14. Yee et al., 2016(64)	8	+

***Anexo V: check-list (partes y explicación de la puntuación).**

Este check-list es tanto para estudios experimentales como para revisiones. Como los artículos utilizados no son revisiones los apartados 2, 3 y 7 siempre van a tener una puntuación N/A

Tabla 2: Volcado de resultados de los artículos seleccionados:

Autores y año	Tipo de estudio	Grupos y tamaño muestral	Tipo de pacientes y tratamiento AP	Variables y herramientas	Intervención terapéutica	Resultados principales
1. Doğan Bulut et al., 2016	Transversal	EZ: 80 GC: 74	Pacientes crónicos (agudos excluidos)	Síntomas: SAPS, SANSS Vitamina D: 25OH en sangre	N/A	Se observaron relaciones significativas entre los niveles bajos de vitamina D 25 OH y la manifestación clínica de síntomas positivos y negativos.
2. Shivakumar et al., 2015	Transversal	EZ: 35	Pacientes sin ningún tipo de tratamiento previo con antipsicóticos y/o psicotrópicos.	Síntomas: SAPS, SANS y PANSS Vitamina D: 25 OH en sangre Volumen de materia gris en el hipocampo derecho	N/A	Relación significativa entre los niveles bajos de vitamina D y el volumen deficitario de materia gris. 97% de los pacientes con esquizofrenia presentan niveles subóptimos de vitamina D sérica. No hay una correlación significativa entre la vitamina D sérica y PANSS
3. Graham et al., 2015	Transversal	EZ:20 GC: 25	Pacientes con diagnóstico de esquizofrenia menor de 5 años. No más de 16 semanas de tratamiento antipsicótico acumulativo	Síntomas: SANS, SAPS Vitamina D: 25OH en sangre	N/A	Se observa una correlación positiva entre los niveles bajos de vitamina D y la manifestación de síntomas negativos, así como de la severidad de los síntomas.
4. Krivoy et al., 2017	Ensayo clínico; aleatorizado; doble ciego; placebo	EZ+tto con vitamina D: 24 EZ+tto placebo: 23	Pacientes con tratamiento con clozapina al menos 18 semanas y niveles bajos de vitamina D	Gravedad de la psicosis: PANSS total Cognición: MoCA Vitamina D: 25OH en sangre	Suplemento de vitamina D oral; 8 semanas	Se observa una mejora significativa en el estado de cognición en el grupo en tratamiento con vitamina D. Por el contrario, no se observa una mejoría significativa en la psicosis.
5. Cieslak et al., 2014	Transversal	EZ: 22	Pacientes clínicamente estables durante al menos un mes sin cambios en la medicación.	Síntomas: PANSS y SDS Vitamina D: 25OH en sangre	N/A	Se observa una asociación inversa significativa entre los niveles deficitarios de vitamina D y los síntomas PANSS positivos y SDS relacionados con la pobreza en el habla. Los niveles bajos de vitamina D se relacionan de forma significativa con la mayor manifestación de los síntomas negativos del PANSS. En mujeres se ha establecido una relación entre los niveles bajos de vitamina D con menor comportamiento alucinatorio y abstinencia emocional pero un aumento en la agresividad (signo poco característico en este grupo).

Autores y año	Tipo de estudio	Grupos y tamaño muestral	Tipo de pacientes y tratamiento AP	Variables y herramientas	Intervención terapéutica	Resultados principales
6. Yüksel et al., 2014 (56)	Transversal	EZ remisión: 41 EZ episodios agudos: 40 GC: 40	Pacientes con esquizofrenia en remisión y pacientes con esquizofrenia con episodios agudos con puntuaciones >4 en escala PANSS y CGI-S	Síntomas: PANSS y CGI-S Valores de fósforo, calcio y PTH Vitamina D: 25OH en sangre	N/A	Pacientes con episodios agudos presentan niveles significativamente inferiores de vitamina D que los otros dos grupos. Se observó que los pacientes cuyos niveles en vitamina D eran deficitarios presentaban correlaciones positivas con puntuaciones bajas en el CGI-S y el PANSS. Por el contrario, no se observaron diferencias significativas entre los niveles totales de vitamina D y variaciones en los valores de fósforo, calcio o en la hormona PTH.
7. Kulaksizoglu et al., 2017 (57)	Transversal	EZ: 64 GC: 54	Pacientes con diagnóstico de esquizofrenia desde hace mínimo dos años y desorden afectivo.	Síntomas: PANSS Valores séricos: BDNF Vitamina D: 25OH en sangre	N/A	Se observó una correlación negativa significativa entre niveles bajos de BDNF y PANSS total Se observó una correlación negativa entre niveles bajos de Vitamina D y PANSS.
8. Itzhaky et al., 2012 (58)	Transversal	EZ: 50 Depresión: 33 GC: 50	Los pacientes con esquizofrenia fueron divididos en cinco grupos dependiendo de la medicación que tuvieran. Sólo 1 de los 50 pacientes no tenía pauta de medicación	Síntomas: PANSS Depresión: Hamilton Depression Scale Vitamina D: 25OH en sangre	N/A	Se observó que los niveles más bajos de vitamina D correspondían al grupo de pacientes con esquizofrenia, comparándolos con el grupo control y con los pacientes que padecen depresión. No se observa una relación significativa entre los distintos niveles de vitamina D y los síntomas medidos con la escala PANSS.
9. Yazici et al., 2019 (59)	Transversal	EZ: 30 EZ en remisión: 30 GC: 28	Pacientes con esquizofrenia en remisión. Con tratamiento antipsicótico pautado, sin brotes y sin hospitalizar en un periodo igual o mayor a seis meses antes del estudio.	Síntomas: PANSS Vitamina D: 25OH en sangre Impresión clínica global: Escala CGI Evaluación del funcionamiento global: Escala GAF Otras variables: proteína Klotho, vitamina B12, ácido fólico y homocisteína	N/A	Se observaron puntuaciones superiores tanto en la Escala PANSS como en la CGI en pacientes con Esquizofrenia. Las puntuaciones en la escala GAF fueron inferiores en pacientes con esquizofrenia. No se observaron diferencias significativas entre los tres grupos en los referente a la proteína Klotho. Los niveles de vitamina B12, ácido fólico y homocisteína eran superiores en los pacientes esquizofrénicos que en el grupo control. No se observaron diferencias significativas en los niveles de vitamina D de los distintos grupos.

Autores y año	Tipo de estudio	Grupos y tamaño muestral	Tipo de pacientes y tratamiento AP	Variables y herramientas	Intervención terapéutica	Resultados principales
10. Ghaderi et al., 2019 (60)	Ensayo clínico; aleatorizado; doble ciego; placebo	EZ total: 60 EZ tto placebo: 30 EZ tto probiótico: 30	Pacientes diagnosticados con criterios DSM-IV. Dos años mínimo con esquizofrenia, tratados con clozapina y agentes anticolinérgicos durante al menos seis meses	Síntomas: PANSS Vitamina D: 25OH en sangre	Suplemento de vitamina D cada 2 semanas o Placebo; 12 semanas.	Se observó una correlación significativa y positiva entre la suplementación con vitamina D y PANSS
11. Lally et al., 2019 (61)	Longitudinal (línea base + 12 meses)	EZ: 168	Pacientes con esquizofrenia en el primer episodio de la psicosis.	Síntomas: PANSS Vitamina D: 25OH en sangre	N/A	Se observó una relación significativa entre niveles subóptimos de vitamina D y una disminución en PANSS total, así como de SANS.
12. Akinlade et al., 2017 (62)	Transversal	EZ: 60 GC: 30		Síntomas: PANSS Vitamina D: 25OH en sangre	N/A	Se observó una relación significativa entre niveles bajos de vitamina D y pacientes con esquizofrenia. No así en el grupo control. No se han detectado diferencias significativas entre los niveles de vitamina D de los distintos grupos de esquizofrenia. No se han encontrado resultados significativos que demuestren una asociación entre los niveles de vitamina D y PANSS
13. Sheikhmoonesi et al., 2016 (63)	Ensayo clínico; aleatorizado; doble ciego; placebo	EZ: 80	Pacientes con esquizofrenia crónica estable (tres años mínimo) en tratamiento con antipsicóticos. Los pacientes fueron divididos en dos grupos: EZ+SUPLEMENTO EZ SIN SUPLEMENTO	Síntomas: SANS y SAPS Vitamina D: 25OH en sangre	Inyecciones de 600000UI de vitamina D durante su tratamiento antipsicótico habitual	Se observó que no hay una relación significativa entre la mejoría de los niveles de vitamina D y los SANS y SAPS
14. Yee et al., 2016 (64)	Transversal	EZ: 31 GC: 31	Pacientes con esquizofrenia en el primer episodio de psicosis con tratamiento antipsicótico no superior a las cuatro semanas.	Síntomas: PANSS Vitamina D: vitamina total, y vitamina biodisponible.	N/A	No se observó una relación significativa entre los niveles bajos de vitamina D biodisponible y PANSS.

EZ: esquizofrenia; GC: grupo control; AP: antipsicóticos; TTO: tratamiento; DM: diabetes mellitus; HTA: hipertensión; SANS: síntomas negativos; SAPS: síntomas positivos; PANSS: Escala de síntomas positivos y negativos

Relación entre los niveles de vitamina D y la esquizofrenia.

Un total de 6 artículos analizan esta relación:

- Shivakumar et al 2015(52) determinó que el 97% de los pacientes esquizofrénicos estudiados presentaban niveles subóptimos de vitamina D.
- Cieslak et al 2014 (55) determinó que existe una relación significativa inversa entre los niveles deficitarios de vitamina D y los síntomas SDS relacionados con la pobreza en el habla. También observó una relación significativa entre los niveles bajos de vitamina D con un menor comportamiento alucinatorio y abstinencia emocional.
- Yüksel et al 2014 (56) observó que los pacientes con esquizofrenia en episodios agudos presentan niveles inferiores de vitamina D en comparación con pacientes con esquizofrenia en remisión.
- Tanto Itzhaky et al 2012 (58) como Akinlade et al 2017 (62) determinaron que los niveles más bajos de vitamina D los presentaban aquellos pacientes con esquizofrenia.
- Yazici et al 2019 (59) por el contrario no establece ningún tipo de relación significativa entre los niveles de vitamina D entre los distintos grupos de pacientes estudiados.

Relación entre la vitamina D y sintomatología clínica

Un total de 13 estudios analizan esta relación. La totalidad de los estudios emplean escalas estandarizadas para la valoración de la sintomatología clínica, tales como PANSS, SANS o SAPS.

Los siguientes autores afirman haber encontrado una relación significativa entre distintos niveles de vitamina D sérica y la sintomatología clínica:

- Dogân Bulut et al 2016 (51) Concluye que existe una relación significativa entre los niveles bajos de vitamina D y la manifestación clínica global.
- Graham et al 2015 (53), Yüksel et al 2014 (56), Kulaksizoglu et al 2017 (57) concluyen que la relación significativa se encuentra entre los niveles deficitarios de la vitamina D y una mayor manifestación en los síntomas negativos y/o puntuaciones negativas en PANSS..
- Ghaderi et al 2019 (60) y Lally et al 2019 (61) coinciden en que niveles óptimos o subóptimos de vitamina D suponen una relación significativa con una mayor manifestación clínica de los SAPS y/o una disminución en la sintomatología global.
- Cieslak et al 2014 (55) concluye, que existe una relación significativa entre los niveles deficitarios de vitamina D y la mayor manifestación de los SANS además de otra relación significativa entre los niveles altos de Vitamina D y una mayor manifestación clínica de SAPS.

Por el contrario, los siguientes autores afirman no haber encontrado ninguna relación significativa entre estas variables:

- Shivakumar et al 2015 (52), Krivoy et al 2017 (54), Itzhaky et al 2012 (58), Akinlade et al 2017 (62), Sheikhmoonesi et al 2016 (63), Yee et al 2016 (64). Estos estudios establecen que no se han encontrado relaciones significativas entre los niveles bajos de vitamina D y las manifestaciones clínicas ya sean SANS, SAPS y/o PANSS.

Otras variables estudiadas:

Un total de 4 artículos estudia otras variables. Aunque estas variables no están consideradas objetivo de la revisión, sí son interesantes de señalar.

- Shivakumar et al 2015(52) observó una relación significativa entre los bajos niveles de vitamina D y un volumen deficitario en materia gris.
- Krivoy et al 2017 (54) observó una mejora significativa de la cognición cuanto mayor es el nivel de vitamina D.
- Kulaksizoglu et al 2017 (57) observó una correlación negativa significativa entre niveles bajos de la proteína BDNF y el PANSS total.
- Yazici et al 2019 (59) determinó relaciones significativas entre las menores puntuaciones en las escalas PANSS, GAF y CGI en pacientes con esquizofrenia. Así mismo determinó que los niveles de vitamina B12, ácido fólico y homocisteína eran superiores en pacientes con esquizofrenia.

DISCUSIÓN

En el presente trabajo hemos realizado una revisión sistemática sobre la posible relación entre el déficit en vitamina D y la gravedad de la sintomatología clínica en la esquizofrenia. De acuerdo con nuestro objetivo de trabajo podemos discutir los siguientes resultados encontrados:

Relación entre los niveles de vitamina D y la esquizofrenia

El 83 % de los artículos revisados que incluyen esta variable tienen un resultado común: los pacientes con esquizofrenia presentan niveles inferiores de vitamina D sérica que los otros grupos estudiados.

Sin embargo, otros trabajos de nuestra revisión (16%) no han ofrecido resultados significativos de déficit en vitamina D en pacientes con esquizofrenia.

Por tanto, después de haber analizado los resultados de los artículos incluidos en esta revisión se llega a la conclusión que sí que parece haber un déficit de vitamina D en esquizofrenia. Sin embargo, los resultados no son concluyentes, por lo que es necesaria una mayor investigación al respecto, para determinar si hay una verdadera relación con la etiología biológica de la enfermedad, o si por el contrario es debido al estilo de vida y alimentación nutricionalmente deficitaria.

Relación entre la vitamina D y la sintomatología clínica

Los resultados de nuestra búsqueda bibliográfica nos llevan a la conclusión que la información recogida en esta revisión sistemática no es determinante.

En cuanto a la relación entre el nivel de vitamina D en sangre en esquizofrenia y la gravedad de la sintomatología psicótica, medida a través de escalas tales como la PANSS o la SAPS y SANS, los resultados de nuestra revisión arrojan que un 60% de los artículos analizados indican que esta fue negativa y significativa. Dichos artículos indican una relación directa entre los niveles óptimos de vitamina D con una mejora en la sintomatología global, así como una mayor manifestación de síntomas positivos.

Por el contrario, un 40% de los artículos revisados no establecen una relación entre estas dos variables.

Por lo tanto, estos resultados apuntan a que no se pueda establecer afirmación definitiva acerca de la veracidad o no de la relación entre el déficit de vitamina D en pacientes con esquizofrenia y su gravedad clínica, en este caso medida como su nivel de sintomatología psicótica.

Otras variables estudiadas:

Por último, los trabajos revisados incluyen una serie de variables de estudio que, aunque no forman parte del objetivo de este trabajo, pueden resultar interesantes y aclarar la relación entre la vitamina D y la caracterización clínica en pacientes con esquizofrenia. Algunos de estos factores y sus resultados de estudio son:

1. Relaciones significativas entre los niveles bajos de vitamina D y un menor volumen en la materia gris (52). Hecho relevante ya que es un componente esencial del Sistema Nervioso Central y está formado por los cuerpos neuronales, terminales axónicos, dendritas y células gliales. Esta relación, tal como indica el artículo, puede ser debida a los efectos neurotróficos, neuromoduladores y glutaminérgicos de la vitamina D. Además, se observa un defecto en el polipéptido BDNF lo que también se puede asociar a la reducción del hipocampo.

2. También se han observado mejoras significativas en la cognición cuanto mayor es el nivel de vitamina D (59). Así mismo, se determinaron relaciones significativas entre puntuaciones menores en las escalas clínicas tales como la PANSS, GAF y CGI en pacientes con esquizofrenia además de observar que los valores de vitamina B12, ácido fólico y homocisteína eran superiores en estos pacientes.

3. Por último, se ha observado una correlación negativa significativa entre los niveles bajos de la proteína BDNF y la puntuación PANSS total (57). Esta observación es importante ya que la proteína BDNF es un polipéptido que interviene en el trofismo neural e interviene en el desarrollo, diferenciación y en la supervivencia de las neuronas.

En conclusión, a partir de todos estos trabajos se demuestra que la esquizofrenia es una enfermedad multifactorial que afecta a múltiples aspectos neurobiológicos, clínicos y cognitivos donde el déficit de vitamina D podría no ser únicamente responsable de una sintomatología psicótica más prominente, sino influir de forma independiente a otras disfunciones neurobiológicas. Se necesita mayor investigación a este respecto para definir mejores marcadores biológicos, así como su relación con el déficit en vitamina D.

Limitaciones y futura investigación

Nuestra pregunta de investigación fue si existía una relación entre el déficit en vitamina D y la gravedad clínica de la esquizofrenia expresada como mayor nivel de su sintomatología psicótica. Sí podemos afirmar que hemos respondido a esta pregunta, aunque con algunas limitaciones.

La principal limitación ha sido la relacionada con la cantidad de información disponible sobre el tema objetivo. Hay mucha información acerca de la vitamina D (fuentes, valores, función, etc.) y de la esquizofrenia (sintomatología, definición, epidemiología, etc.), pero no acerca de una posible relación ya sea positiva o negativa entre ellos.

El número de estudios es aún limitado (14 en la presente revisión) y además incluyen pacientes en distintos estadios de la enfermedad.

- **Pacientes crónicos:** Dogân Bulut et al 2016 (51), Sheikhmoonesi et al 2016 (63).
- **Pacientes en el primer episodio de la psicosis:** Lally et al 2019 (61), Yee et al 2016 (64)
- **Pacientes con esquizofrenia en remisión:** Yüksel et al 2014 (56), Yazici et al 2019 (59).
- **Pacientes sin tratamiento previo:** Shivakumar et al 2015 (52)
- **Pacientes en tratamiento con antipsicóticos:** Graham et al 2015 (53), Krivoy et al 2017 (54), Cieslak et al 2014 (55), Itzhaky et al 2012 (58), Yazici et al 2019, Ghaderi et al 2019 (60), Sheikhmoonesi et al 2016 (63), Yee et al 2016 (64)

Dada la diversidad de pacientes, también el tratamiento antipsicótico puede ser altamente variable entre ellos, lo que configura una nueva variable de confusión y limitación para establecer conclusiones fiables de nuestra revisión.

Por tanto, parece coherente que se siga investigando a este respecto, incluyendo aspectos tales como:

- Niveles de vitamina D en pacientes con tratamientos y estadios coincidentes que homogeneizaran las posibles variables de confusión descritas.
- Estudio de pacientes de primer episodio, libres de un tratamiento farmacológico crónico que pudiera alterar los factores neurobiológicos.
- Realización de ensayos clínicos de suplementación con vitamina D en pacientes con esquizofrenia con y sin tratamiento antipsicótico, para la determinación de relaciones causales de su efecto con respecto a la sintomatología psicótica.
- Estudio longitudinal de individuos de alto riesgo para la enfermedad (hijos o hermanos de pacientes diagnosticados y/o que presentan sintomatología psicótica premórbida), para determinar el posible efecto beneficioso de la suplementación con vitamina D sobre el debut de la enfermedad.

CONCLUSIONES

- Los resultados de nuestra revisión demuestran que la mayoría de los pacientes con esquizofrenia (un 83% de los artículos lo demuestran) tienen una deficiencia de vitamina D medida en suero.
- Respecto a la relación entre el déficit de vitamina D y el mayor grado de sintomatología clínica, nuestra revisión sistemática es inconcluyente, demostrando una alta variabilidad de resultados (60% de los artículos a favor y 40% en contra).
- Algunos factores que podrían explicar esta heterogeneidad podrían ser los distintos tipos y dosis de antipsicóticos que los pacientes toman, o bien la inclusión de pacientes en distintas etapas de la enfermedad (primer episodio o crónicos).
- Por último, la alta heterogeneidad en la manifestación clínica de las psicosis hace sospechar que distintos grupos de pacientes, con diferencias en su etiología biológica, pueden conformar este síndrome. Un subgrupo de pacientes diagnosticados con esquizofrenia podría caracterizarse por tener alteraciones inflamatorias relacionadas con un déficit de vitamina D, pero más investigación en esta dirección se hace necesaria en el futuro.

BIBLIOGRAFÍA

1. Tandon R, Nasrallah HA, Keshavan MS. Schizophrenia, “just the facts” 4. Clinical features and conceptualization. *Schizophr Res.* 2009/03/31. 2009;110(1–3):1–23.
2. World Health Organization. Fact Sheet - Mental Health. 2017.
3. Sociales F, Esta S. Trastorno psicótico ¿ qué es ?
4. Tandon R, Keshavan MS, Nasrallah HA. Schizophrenia, “just the facts” what we know in 2008. 2. Epidemiology and etiology. *Schizophr Res.* 2008/06/03. 2008;102(1–3):1–18.
5. Janoutová J, Janáčková P, Serý O, Zeman T, Ambroz P, Kovalová M, et al. Epidemiology and risk factors of schizophrenia. *Neuro Endocrinol Lett.* 2016;37(1):1–8.
6. Stępnicki P, Kondej M, Kaczor AA. Current Concepts and Treatments of Schizophrenia. *Molecules.* 2018 Aug;23(8):2087.
7. Keshavan MS, Tandon R, Boutros NN, Nasrallah HA. Schizophrenia, “just the facts”: what we know in 2008 Part 3: neurobiology. *Schizophr Res.* 2008/09/19. 2008;106(2–3):89–107.
8. Seidman LJ, Mirsky AF. Evolving Notions of Schizophrenia as a Developmental Neurocognitive Disorder. *J Int Neuropsychol Soc.* 2017 Oct;23(9–10):881–92.
9. Sheffield JM, Karcher NR, Barch DM. Cognitive Deficits in Psychotic Disorders: A Lifespan Perspective. *Neuropsychol Rev.* 2018 Dec;28(4):509–33.
10. Nasrallah H, Tandon R, Keshavan M. Beyond the facts in schizophrenia: closing the gaps in diagnosis, pathophysiology, and treatment. *Epidemiol Psychiatr Sci.* 2011/12/29. 2011;20(4):317–27.
11. American Psychiatric Association. DSM- V : manual diagnóstico y estadístico de los trastornos mentales. 5ª ed. Buenos Aires etc.: Editorial Médica Panamericana; 2014. XLVIII, 947 p.
12. Clasificaci DEBDELA. CIE-tO.
13. Ustun TB. The global burden of mental disorders. *Am J Public Heal.* 1999/09/04. 1999;89(9):1315–8.
14. Peralta Martin V, Cuesta Zorita MJ. [Validation of positive and negative symptom scale (PANSS) in a sample of Spanish schizophrenic patients]. *Actas Luso Esp Neurol Psiquiatr Cienc Afines.* 1994/07/01. 1994;22(4):171–7.
15. Kay SR, Fiszbein A, Opler LA. The positive and negative syndrome scale (PANSS) for schizophrenia. *Schizophr Bull.* 1987;13(2):261–76.
16. Heinrichs RW. The primacy of cognition in schizophrenia. *Am Psychol.* 2005/03/31. 2005;60(3):229–42.
17. Barrera P. A. Los trastornos cognitivos de la esquizofrenia. *Rev Chil Neuropsiquiatr.* 2006;44(3):215–21.
18. Pérez Milán JF. Tendencias actuales en la investigación de las psicosis. Neuroimagen y esquizofrenia. *Rev del Hosp Psiquiatr la Habana.* 2006;3(3).

19. Bobrovitz N, Heneghan C, Onakpoya I, Fletcher B, Collins D, Tompson A, et al. Medications that reduce emergency hospital admissions: an overview of systematic reviews and prioritisation of treatments. *BMC Med*. 2018 Dec;16(1):115.
20. Tandon R, Nasrallah HA, Keshavan MS. Schizophrenia, “just the facts” 5. Treatment and prevention. Past, present, and future. *Schizophr Res*. 2010/07/27. 2010;122(1–3):1–23.
21. Lotterman AC. Psychotherapy Techniques for Patients Diagnosed with Schizophrenia. *Am J Psychother*. 2016 Jan;70(1):63–78.
22. Penninx BWJH, Lange SMM. Metabolic syndrome in psychiatric patients: overview, mechanisms, and implications. *Dialogues Clin Neurosci*. 2018;20(1):63–73.
23. Radhakrishnan R, Kaser M, Guloksuz S. The Link Between the Immune System, Environment, and Psychosis. *Schizophr Bull*. 2017 Jul;43(4):693–7.
24. MacKenzie NE, Kowalchuk C, Agarwal SM, Costa-Dookhan KA, Caravaggio F, Gerretsen P, et al. Antipsychotics, Metabolic Adverse Effects, and Cognitive Function in Schizophrenia. *Front Psychiatry*. 2018 Dec;9:622.
25. Henderson DC, Vincenzi B, Andrea N V, Ulloa M, Copeland PM. Pathophysiological mechanisms of increased cardiometabolic risk in people with schizophrenia and other severe mental illnesses. *The Lancet Psychiatry*. 2015 May;2(5):452–64.
26. Newcomer JW. Antipsychotic medications: metabolic and cardiovascular risk. *J Clin Psychiatry*. 2007;68 Suppl 4:8–13.
27. Barrio R, López-Capapé M, Colino E, Mustieles C, Alonso M. Obesidad y síndrome metabólico en la infancia. *Endocrinol y Nutr*. 2005;52(2):65–74.
28. Carney R, Cotter J, Bradshaw T, Firth J, Yung AR. Cardiometabolic risk factors in young people at ultra-high risk for psychosis: A systematic review and meta-analysis. *Schizophr Res*. 2016 Feb;170(2–3):290–300.
29. Rojo LE, Gaspar PA, Silva H, Risco L, Arena P, Cubillos-Robles K, et al. Metabolic syndrome and obesity among users of second generation antipsychotics: A global challenge for modern psychopharmacology. *Pharmacol Res*. 2015 Nov;101:74–85.
30. Gimeno ML, Martínez CB, Calleja IP, Lenguas AC. S ÍNDROME M E T A B Ó L I C O : R E T O S Y E S P E R A N Z A S Síndrome metabólico . Concepto y fisiopatología. 2005;3–10.
31. Nogueiras R, González CR, Mendieta H, Lage R, Diéguez C. Resistina: Una nueva hormona expresada en el tejido adiposo. *Rev Esp Obes*. 2005;3(4):194–211.
32. Nash AI. Crosstalk between insulin and dopamine signaling: A basis for the metabolic effects of antipsychotic drugs. *J Chem Neuroanat*. 2017 Oct;83–84:59–68.
33. Pillinger T, Beck K, Gobjila C, Donocik JG, Jauhar S, Howes OD. Impaired Glucose Homeostasis in First-Episode Schizophrenia. *JAMA Psychiatry*. 2017 Mar;74(3):261.
34. Emul M, Kalelioglu T. Etiology of cardiovascular disease in patients with schizophrenia: current perspectives. *Neuropsychiatr Dis Treat*. 2015 Oct;11:2493.
35. van Rossum EFC, Koper JW, Huizenga NATM, Uitterlinden AG, Janssen JAMJL, Brinkmann AO, et al. A polymorphism in the glucocorticoid receptor gene, which decreases sensitivity to glucocorticoids in vivo, is associated with low insulin and cholesterol levels. *Diabetes*. 2002 Oct;51(10):3128–34.

36. Shelton RC, Miller AH. Eating ourselves to death (and despair): the contribution of adiposity and inflammation to depression. *Prog Neurobiol.* 2010 Aug;91(4):275–99.
37. Jurczyk A, Nowosielska A, Przewozniak N, Aryee K-E, Dilorio P, Blodgett D, et al. Beyond the brain: disrupted in schizophrenia 1 regulates pancreatic β -cell function *via* glycogen synthase kinase-3 β . *FASEB J.* 2016 Feb;30(2):983–93.
38. Lopresti AL, Drummond PD. Obesity and psychiatric disorders: commonalities in dysregulated biological pathways and their implications for treatment. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry.* 2013 Aug;45:92–9.
39. Halliwell B, Gutteridge JMC. *Free radicals in biology and medicine.* 4th Edition. Oxford University Press; 2007.
40. Soto-bernardini MC, Raventós-vorst H. Revisión Papel del estrés oxidativo en la esquizofrenia (The role of oxidative stress in schizophrenia). *Amc.* 2007;50(4):197–202.
41. Bošković M, Vovk T, Kores Plesničar B, Grabnar I. Oxidative stress in schizophrenia. *Curr Neuropharmacol.* 2011 Jun;9(2):301–12.
42. Mahadik SP, Mukherjee S. Free radical pathology and antioxidant defense in schizophrenia: a review. *Schizophr Res.* 1996 Mar;19(1):1–17.
43. Pérez-Neri I, Ramírez-Bermúdez J, Montes S, Ríos C. Possible Mechanisms of Neurodegeneration in Schizophrenia. *Neurochem Res.* 2006 Nov;31(10):1279–94.
44. Buelna-Chontal M, Zazueta C. Redox activation of Nrf2 & NF- κ B: A double end sword? *Cell Signal.* 2013 Dec;25(12):2548–57.
45. Steullet P, Cabungcal JH, Monin A, Dwir D, O'Donnell P, Cuenod M, et al. Redox dysregulation, neuroinflammation, and NMDA receptor hypofunction: A “central hub” in schizophrenia pathophysiology? *Schizophr Res.* 2016 Sep;176(1):41–51.
46. Miranda C D, Leiva B L, León S JP, de la Maza C MP. Diagnóstico Y Tratamiento De La Deficiencia De Vitamina D. *Rev Chil Nutr.* 2009;36(3):269–77.
47. Martínez M, González A. Suplementos nutricionales en trastornos psicóticos. *Actas Esp Psiquiatr [Internet].* 2017;4545(1):8–158. Available from: <https://www.actaspsiquiatria.es/repositorio/suplements/19/ESP/19-ESP-743958.pdf>
48. Mitra S, Natarajan R, Ziedonis D, Fan X. Antioxidant and anti-inflammatory nutrient status, supplementation, and mechanisms in patients with schizophrenia. *Prog Neuro-Psychopharmacology Biol Psychiatry [Internet].* 2017;78(May):1–11. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.pnpbp.2017.05.005>
49. R. Cortizo-Vidal, S. Carmona-Cañabate, M. Picado-Rossi, G. Pailhez-Vindual, O. Vilarroya- Oliver, A. Bulbena-Vilarasa.
50. Myers EF, Parrott JS, Cummins DS, Splett P. Funding source and research report quality in nutrition practice-related research. *PLoS One.* 2011;6(12).
51. Bulut SD, Bulut S, Atalan DG, Berkol T, Gürçay E, Türker T, et al. The relationship between symptom severity and low Vitamin D levels in patients with schizophrenia. *PLoS One.* 2016;11(10):1–13.

52. Shivakumar V, Kalmady S V., Amaresha AC, Jose D, Narayanaswamy JC, Agarwal SM, et al. Serum vitamin D and hippocampal gray matter volume in schizophrenia. *Psychiatry Res - Neuroimaging* [Internet]. 2015;233(2):175–9. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.psychresns.2015.06.006>
53. Graham KA, Keefe RS, Lieberman JA, Calikoglu AS, Lansing KM, Perkins DO. Relationship of low vitamin D status with positive, negative and cognitive symptom domains in people with first-episode schizophrenia. *Early Interv Psychiatry*. 2015;9(5):397–405.
54. Krivoy A, Onn R, Vilner Y, Hochman E, Weizman S, Paz A, et al. Vitamin D Supplementation in Chronic Schizophrenia Patients Treated with Clozapine: A Randomized, Double-Blind, Placebo-controlled Clinical Trial. *EBioMedicine* [Internet]. 2017;26:138–45. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.ebiom.2017.11.027>
55. Cieslak K, Feingold J, Antonius D, Walsh-Messinger J, Dracxler R, Rosedale M, et al. Low Vitamin D levels predict clinical features of schizophrenia. *Schizophr Res* [Internet]. 2014;159(2–3):543–5. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.schres.2014.08.031>
56. Yüksel RN, Altunsoy N, Tikir B, Cingi Külük M, Unal K, Goka S, et al. Correlation between total vitamin D levels and psychotic psychopathology in patients with schizophrenia: Therapeutic implications for add-on vitamin D augmentation. *Ther Adv Psychopharmacol*. 2014;4(6):268–75.
57. Kulaksizoglu S, Kulaksizoglu B. The relationship between metabolic syndrome, BDNF, and vitamin D in patients with schizophrenia. *Neurochem J*. 2017;11(1):104–11.
58. Itzhaky D, Amital D, Gorden K, Bogomolni A, Arnson Y, Amital H. Low serum Vitamin D concentrations in patients with schizophrenia. *Isr Med Assoc J*. 2012;14(2):88–92.
59. Yazici E, Mutu Pek T, Guzel D, Yazici AB, Akcay Ciner O, Erol A. Klotho, vitamin D and homocysteine levels during acute episode and remission periods in schizophrenia patients. *Nord J Psychiatry* [Internet]. 2019;73(3):178–84. Available from: <https://doi.org/10.1080/08039488.2019.1582697>
60. Ghaderi A, Banafshe HR, Mirhosseini N, Moradi M, Karimi MA, Mehrzad F, et al. Clinical and metabolic response to vitamin D plus probiotic in schizophrenia patients. *BMC Psychiatry*. 2019;19(1):1–10.
61. Lally J, Ajnakina O, Singh N, Gardner-Sood P, Stubbs B, Stringer D, et al. Vitamin D and clinical symptoms in First Episode Psychosis (FEP): A prospective cohort study. *Schizophr Res*. 2019 Feb;204:381–8.
62. Akinlade KS, Olaniyan OA, Lasebikan VO, Rahamon SK. Vitamin D levels in different severity groups of schizophrenia. *Front Psychiatry*. 2017;8(JUN):1–6.
63. Sheikhmoonesi F, Zarghami M, Mamashli S, Charati JY, Hamzehpour R, Fattahi S, et al. Effectiveness of vitamin d supplement therapy in chronic stable schizophrenic male patients: A randomized controlled trial. *Iran J Pharm Res*. 2016;15(4):941–50.
64. Yee JY, See YM, Abdul Rashid NA, Neelamekam S, Lee J. Association between serum levels of bioavailable vitamin D and negative symptoms in first-episode psychosis. *Psychiatry Res* [Internet]. 2016;243:390–4. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.psychres.2016.07.003>

ANEXOS

1: CRITERIOS RESUMIDOS DSM-IV Y CIE 10 PARA EL DIAGNÓSTICO DE LA ESQUIZOFRENIA: **DSM-IV**

<p><u>A. Dos o más de los siguientes síntomas:</u></p> <ol style="list-style-type: none"> 1. ideas delirantes 2. alucinaciones 3. lenguaje desorganizado (p. ej., descarrilamiento frecuente o incoherencia) 4. comportamiento catatónico o gravemente desorganizado 5. síntomas negativos 	<p><u>E. No hay un consumo de sustancias ni una enfermedad médica</u></p>
<p><u>B. Disfunción social/laboral</u></p>	<p><u>D. Exclusión de los trastornos esquizoafectivo y del estado de ánimo</u></p>
<p><u>C Persisten signos continuos de la alteración durante al menos 6 meses con al menos un síntoma de los mencionados anteriormente.</u></p>	<p><u>F. Relación con un trastorno generalizado del desarrollo.</u></p> <p>El diagnóstico adicional de esquizofrenia sólo se realizará si las ideas delirantes o las alucinaciones también se mantienen durante al menos 1 mes</p>

*Sólo se requiere un síntoma si las ideas delirantes son extrañas o consisten en una voz

CIE-10

<p><u>1. Al menos uno de los siguientes síntomas:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ✓ Eco, inserción, robo o difusión del pensamiento ✓ Ideas delirantes de ser controlado ✓ Voces alucinatorias que comentan la propia actividad o que discuten entre sí o que proceden de alguna parte del cuerpo ✓ Ideas delirantes persistentes que son completamente imposibles (creer que puede controlar el tiempo) 	<p><u>2. Al menos dos de los siguientes:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ✓ Alucinaciones persistentes que se presentan a diario durante al menos un mes y se acompaña de ideas delirantes ✓ Discursos incoherentes o irrelevantes ✓ Conducta catatónica (excitación, posturas características...) ✓ Síntomas negativos
Criterios de exclusión	
<p>Si el paciente también padece episodios maníacos o depresiones los criterios enumerados anteriormente deben desarrollarse antes de que se produzca el cambio de humor</p>	<p>Si padece una enfermedad orgánica cerebral o una intoxicación por alguna droga o alcohol.</p>

2: ALTERACIONES DEFINIDAS POR ADULT TREATMENT PANEL III PARA DEFINICIÓN DE SÍNDROME METABÓLICO

<p>Circunferencia de cintura:</p> <ul style="list-style-type: none"> -varón: >102cm -mujer: >88cm 	<p>Presión arterial: 130/85mmHg</p>
<p>Triglicéridos séricos >150mg/dl <u>hipertrigliceridemia</u></p>	<p>Glucosa sérica en ayunas 110mg/dl</p>
<p>Colesterol HDL en varón <40mg/dl Colesterol HDL en mujer: <50mg/dl</p>	

3: ESPECIES DE OXÍGENO REACTIVO (ROS)

RADICALES LIBRES	NO RADICALES
Superóxido O ₂ ⁻	Oxígeno molecular ¹ O ₂
Ion hidroxilo OH	Peróxido de hidrógeno H ₂ O ₂
Óxido nítrico NO	Peroxinitrito NO ₃ ⁻

4: NIVELES DE VITAMINA D

- Nivel basal para la población general 50nmol/L (20ng/ml)
- Déficit: inferior a 30nmol/L(12ng/ml).
- Exceso: superior a 125nmol/L(50ng/ml)

5: CHECK LIST DE LA ASOCIACIÓN DE DIETÉTICA AMERICANA

RELEVANCE QUESTIONS					
1.	Will the answer if true, have a direct bearing on the health of patients?	Yes	No	Unclear	N/A
2.	Is the outcome or topic something that patients/clients/population groups would care about?	Yes	No	Unclear	N/A
3.	Is the problem addressed in the review one that is relevant to dietetics practice?	Yes	No	Unclear	N/A
4.	Will the information, if true, require a change in practice?	Yes	No	Unclear	N/A
If the answers to all of the above relevance questions are "Yes," the report is eligible for designation with a plus (+) on the Evidence Quality Worksheet, depending on answers to the following validity questions.					
VALIDITY QUESTIONS					
1.	Was the question for the review clearly focused and appropriate?	Yes	No	Unclear	N/A
2.	Was the search strategy used to locate relevant studies comprehensive? Were the databases searched and the search terms used described?	Yes	No	Unclear	N/A
3.	Were explicit methods used to select studies to include in the review? Were inclusion/exclusion criteria specified and appropriate? Were selection methods unbiased?	Yes	No	Unclear	N/A
4.	Was there an appraisal of the quality and validity of studies included in the review? Were appraisal methods specified, appropriate, and reproducible?	Yes	No	Unclear	N/A
5.	Were specific treatments/interventions/exposures described? Were treatments similar enough to be combined?	Yes	No	Unclear	N/A
6.	Was the outcome of interest clearly indicated? Were other potential harms and benefits considered?	Yes	No	Unclear	N/A
7.	Were processes for data abstraction, synthesis, and analysis described? Were they applied consistently across studies and groups? Was there appropriate use of qualitative and/or quantitative synthesis? Was variation in findings among studies analyzed? Were heterogeneity issues considered? If data from studies were aggregated for meta-analysis, was the procedure described?	Yes	No	Unclear	N/A
8.	Are the results clearly presented in narrative and/or quantitative terms? If summary statistics are used, are levels of significance and/or confidence intervals included?	Yes	No	Unclear	N/A
9.	Are conclusions supported by results with biases and limitations taken into consideration? Are limitations of the review identified and discussed?	Yes	No	Unclear	N/A
10.	Was bias due to the review's funding or sponsorship unlikely?	Yes	No	Unclear	N/A
MINUS/NEGATIVE (-)					
<i>If most (six or more) of the answers to the above validity questions are "No," the review should be designated with a minus (-) symbol on the Evidence Quality Worksheet.</i>					
NEUTRAL (Ø)					
<i>If the answer to any of the first four validity questions (1-4) is "No," but other criteria indicate strengths, the review should be designated with a neutral (Ø) symbol on the Evidence Worksheet.</i>					
PLUS/POSITIVE (+)					
<i>If most of the answers to the above validity questions are "Yes" (must include criteria 1, 2, 3, and 4), the report should be designated with a plus symbol (+) on the Evidence Worksheet.</i>					