

## Respuesta clínica y electrocardiográfica al ejercicio en sujetos esquizofrénicos con buena clase funcional

Rafael Báez<sup>1</sup>, Camila Cabrera<sup>1</sup>, Leonardo Gularte<sup>1</sup>, Gonzalo Herbalejo<sup>1</sup>, Agustín Martínez<sup>1</sup>, Mathías Mesa<sup>1</sup>, Ana Araújo<sup>3</sup>, Federico Ferrando<sup>2</sup>, Soledad Murguía<sup>2</sup>, Andres Valassi<sup>2</sup>



<sup>1</sup> Ciclo de Metodología Científica II 2021 - Facultad de Medicina - Universidad de la República, Uruguay

<sup>2</sup> Departamento de Cardiología, Centro Cardiovascular Universitario, Hospital de Clínicas Dr. Manuel Quintela, Montevideo, Uruguay.

<sup>3</sup> Centro Diurno Sayago, Administración de los Servicios de Salud del Estado.

## ÍNDICE DE CONTENIDOS

● Resumen .....	3
● Palabras clave .....	3
● Abstract .....	4
● Keywords .....	4
● Introducción .....	5
● Objetivo general y objetivo específico .....	10
● Metodología .....	10
● Normas éticas .....	12
● Resultados .....	13
● Figuras y tablas .....	15
● Discusión .....	18
● Conclusiones .....	22
● Agradecimientos .....	22
● Conflicto de Interés .....	22
● Referencias bibliográficas .....	23
● Anexo .....	26

## RESUMEN

Los sujetos con psicosis crónica (esquizofrenia) están expuestos a un riesgo elevado de eventos adversos cardiovasculares. Evaluamos la respuesta fisiológica al ejercicio en una muestra de pacientes esquizofrénicos con buena clase funcional que adhirieron a un plan de actividad física dirigida prolongado previo a la prueba. MÉTODO: Comparamos la respuesta fisiológica al ejercicio de estos pacientes esquizofrénicos (GE) con un grupo control (GC) mediante una prueba ergométrica graduada (PEG). Los pacientes del GE integraban una cohorte mayor, sometida a seguimiento clínico estrecho en la policlínica "*Centro Diurno Sayago*". RESULTADOS: Se incluyeron 10 pacientes de  $38,1 \pm 12,5$  años, 70% hombres. Todos recibían una combinación variable de agentes antipsicóticos y benzodiazepínicos. Los pacientes del GE presentaron una frecuencia cardíaca basal mayor ( $p = 0,037$ ), y menor al máximo esfuerzo ( $p = 0,010$ ) que los del GC. Se observó un aplanamiento de la curva presora sistólica al máximo esfuerzo (GE:  $147,0 \pm 18,9$  vs. GC:  $177,3 \pm 22,8$  mmHg,  $p = 0,0012$ ) y menos amortiguada en la recuperación precoz (GE:  $145,0 \pm 13,5$  vs. GC:  $163,3 \pm 24,1$  mmHg,  $p = 0,035$ ). El consumo miocárdico de oxígeno máximo alcanzado fue menor en el GE ( $p < 0,0001$ ). El análisis intragrupo detectó que la recuperación de la FC al minuto fue menor en el GE ( $p < 0,0001$ , Med =  $-11,5$  lpm) que en el GC ( $p < 0,001$ , Med =  $-27,7$  lpm). CONCLUSIÓN: Los sujetos esquizofrénicos, aún sometidos a un programa de ejercicio físico sostenido y regular, exhiben una respuesta fisiológica al ejercicio anormal y diversos elementos que sugieren un riesgo cardiovascular elevado. Se requieren experiencias mayores para evaluar el efecto a largo plazo de estos programas sobre la fisiología del ejercicio, la respuesta hemodinámica y el riesgo cardiovascular.

**PALABRAS CLAVE:** esquizofrenia, ejercicio, fisiología, ergometría.

## ABSTRACT

People with chronic psychosis (schizophrenia) are exposed to an increased risk of cardiovascular adverse events. Next experience evaluated the physiological response to exercise in schizophrenic patients with good functional class who participated in a supervised physical fitness program for more than a year, prior to the test. METHODS: We conducted an observational, descriptive, analytical, cross-sectional and comparative study. Using a graded ECG stress test (Bruce protocol), we compared cases (schizophrenic group, SG) and controls (CG, n = 20). The cases are part of a larger cohort, subject to periodic clinical follow up at the polyclinic "*Centro Diurno Sayago*". RESULTS: A total of 10 patients of  $38,1 \pm 12,5$  years were included, 70% men. All were receiving a variable combination of antipsychotic and benzodiazepine agents. The SG exhibited a higher baseline ( $p = 0,037$ ) and maximal heart rate (HR) ( $p = 0,010$ ) than CG. We observed a flattened systolic pressure curve at maximum effort (SG:  $147,0 \pm 18,9$  vs. CG:  $177,3 \pm 22,8$  mmHg,  $p = 0,0012$ ) and less amortigated during first minute recovery (SG:  $145,0 \pm 13,5$  vs. GC:  $163,3 \pm 24,1$  mmHg,  $p = 0,035$ ). Myocardial oxygen consumption was lower in the SG ( $p < 0.0001$ ). The HR recovered during the first minute after stress, both in the SG ( $p < 0,0001$ , Med = -11,5 bpm) and the CG ( $p < 0,001$ , Med = -27,7 bpm). CONCLUSIONS: Despite being subjected to a sustained and regular physical exercise program, schizophrenic subjects show an abnormal physiological response to exercise and several elements that suggest an elevated cardiovascular risk. Future research should address the long-term effect of these programs on exercise physiology, hemodynamic response, and cardiovascular risk.

**KEYWORDS:** schizophrenia, psychosis, exercise, physiology, ECG stress test.

## INTRODUCCIÓN

La esquizofrenia es un trastorno caracterizado por un desarrollo insidioso y progresivo de comportamiento extravagante, con incapacidad para cumplir con los requerimientos sociales y declinación del desempeño en general [1]. Se trata de una enfermedad crónica y grave, que afecta significativamente la funcionalidad y calidad de vida del individuo. A nivel general, se estima que aproximadamente un 1% de la población del Uruguay puede estar afectada por esquizofrenia en algún momento de su vida [2]. Dicha entidad se presenta con síntomas neuropsiquiátricos positivos (alucinaciones, delirio, discurso desorganizado) y síntomas negativos como anhedonia, asociado frecuentemente a disfunciones cognitivas (alteración de atención, memoria y funciones ejecutivas) [3]. De acuerdo al Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders de la Asociación Americana de Psiquiatría (DSM V), el diagnóstico clínico de esquizofrenia se obtiene en presencia de uno (o más) de los siguientes síntomas, donde al menos uno de ellos sea 1, 2 o 3: 1. delirios, 2. alucinaciones, 3. discurso desorganizado, 4. comportamiento muy desorganizado o catatónico, y 5. síntomas negativos [4].

El paciente esquizofrénico presenta además múltiples alteraciones en los sistemas endocrinológico, cardiovascular y metabólico que determinan cambios importantes en el peso corporal y la distribución de la grasa, el metabolismo lipídico y la regulación de la glicemia y una presión arterial anormal. Como consecuencia, la expectativa de vida de estos pacientes se ve reducida en 11 a 20 años con respecto a la población general, con una mayor mortalidad asociada principalmente al desarrollo de eventos cardiovasculares [3].

La esquizofrenia es uno de los varios desórdenes psiquiátricos asociados con una disfunción en el hipocampo. En estos pacientes, el ejercicio aeróbico aumenta de forma sutil pero reproducible, el volumen del encéfalo sobre todo a nivel del hipocampo, eleva el N-acetil-aspartato como marcador neuronal y mejora la memoria a corto plazo [5].

Diversos estudios observacionales han demostrado la elevada mortalidad cardiovascular de esta subpoblación, tanto en pacientes cuya psicosis requiere hospitalización como en aquellos que son tratados en el primer nivel de atención [6]. Son múltiples los factores que se postulan como desencadenantes, entre otros: factores propios de la psicosis, iatrogenia por fármacos antipsicóticos o hábitos de vida poco saludables (tabaquismo, dieta no equilibrada, sedentarismo, etc.) [6,7,8]. Además, los psicofármacos de uso frecuente tienen efectos secundarios que se relacionan con el desarrollo de síndrome metabólico y un riesgo cardiovascular aumentado, desencadenando una ganancia ponderal con obesidad de predominio central ya desde el inicio del tratamiento. Estos efectos asociados a la terapia farmacológica se

observan en el 40-80% de los pacientes tratados. Incluso algunos estudios sugieren un efecto farmacológico iatrogénico genuino, traducido en una incidencia aumentada de diabetes mellitus y dislipidemia [8,9]. En consecuencia, los pacientes esquizofrénicos presentan una mayor prevalencia de síndrome metabólico que la población general y un riesgo de dos a tres veces mayor de enfermedad cardiovascular. Muchos de los antipsicóticos efectivos de segunda generación, como la olanzapina, clozapina y risperidona, se asocian con un aumento ponderal y grados variables de sedación, lo que predispone al síndrome metabólico [10,11].

Varios estudios han demostrado que el ejercicio regular tiene un efecto positivo en personas con diversos desórdenes psiquiátricos como la ansiedad, depresión, esquizofrenia y demencia, entre otras [12,13]. El aumento en la actividad física repercute de manera positiva en la salud de los pacientes esquizofrénicos y disminuye el riesgo de enfermedades coronarias, diabetes, hipertensión, accidente cerebrovascular, diabetes mellitus tipo 2 y obesidad. Por lo tanto, la actividad física, aplicada en forma supervisada, es una estrategia eficaz para abordar el riesgo de enfermedad cardiovascular en estos pacientes. Las modalidades de entrenamiento aeróbico aplicadas en intervalos podrían proporcionar beneficios adicionales, al enfocarse específicamente en el rendimiento cardiorrespiratorio [14]. La medida del consumo máximo de oxígeno al esfuerzo ( $VO_2$ máx), mediante diferentes técnicas, es uno de los predictores más potentes para el desarrollo de la enfermedad cardiovascular y mortalidad vinculada a las mismas, donde el  $VO_2$ máx se asocia pobremente con la actividad física diaria. Se sabe que el mismo se encuentra significativamente disminuido en comparación con la población no esquizofrénica [15].

La capacidad funcional está relacionada con el grado de actividad física, y se relaciona con la salud física y el perfil de riesgo cardiometabólico. Dado que aproximadamente el 50% de los pacientes con esquizofrenia tienen niveles bajos de actividad física y un consiguiente aumento del riesgo cardiometabólico, el incremento de dicha actividad finalmente logra reducir los riesgos [13,16]. Debido a que en las personas con esquizofrenia la capacidad aeróbica está asociada con el funcionamiento global, una buena idea sería incorporar la evaluación de su capacidad aeróbica a los controles clínicos habituales, en un intento por medir las consecuencias para la salud, tanto de la propia esquizofrenia como de la terapia con fármacos [17].

Se ha sugerido que los pacientes con esquizofrenia deberían recibir enfoques diferenciados e individualizados en el tratamiento físico, y estrechamente supervisados. Además, se ha visto que los resultados son mejores si se trabaja en grupos pequeños, que disminuyen la carga de ansiedad, favorecen la adhesión y el logro de metas predefinidas. En estos pacientes, se

recomienda comenzar con ejercicios aeróbicos de baja intensidad seguidos de un aumento gradual hasta alcanzar una intensidad moderada [13]. Ciertas intervenciones prolongadas durante 12 semanas, con modalidades de ejercicio físico aeróbico, logran una mejor adaptación social [18]. Se habla de que estos programas de acondicionamiento físico proveen una oportunidad a los pacientes con esquizofrenia de experimentar una vida relativamente normal. Una de las claves para que sean exitosos es mantener un nivel de motivación constante [9].

En Montevideo, el *Centro Diurno Sayago* gestiona y aplica un abordaje de rehabilitación psicosocial de sus usuarios, que consiste en una población de personas con enfermedades mentales graves y persistentes, que tienen una repercusión importante en su gestión autónoma y su calidad de vida. El mismo está financiado y gestionado por ASSE-MSP. Allí se integra el trabajo de un grupo de profesionales de distintas áreas como psicología, psiquiatría, educación física, medicina, enfermería y arte. La población usuaria es objeto de un abordaje holístico, inter y multidisciplinario, a través de grupos terapéuticos que, además de la asistencia especializada psiquiátrica, recibe talleres expresivo-creativos, instancias colectivas de educación para la salud, actividades de desarrollo de habilidades sociales y de la vida cotidiana, hábitos de vida saludable, actividades con la comunidad e instancias grupales con los grupos familiares. Pueden acceder a él adultos y adolescentes mayores de 15 años, usuarios de ASSE, en tratamiento psiquiátrico por psicosis u otra enfermedad psiquiátrica crónica. La existencia de este tipo de centros permite entre otras cosas, que los pacientes con psicosis crónica puedan realizar ejercicio físico de forma supervisada, en miras de mejorar su calidad de vida y su rendimiento cardiorrespiratorio. Esta perspectiva merece también nutrirse de un enfoque objetivo que permita estimar el riesgo cardiovascular individual, de manera de racionalizar los esfuerzos terapéuticos del Centro y recibir los aportes coordinados de otros especialistas actuado en ASSE (cardiólogos, deportólogos, nutricionistas, endocrinólogos, etc.).

Algunas investigaciones internacionales demostraron que la aplicación de ejercicio físico regular es beneficiosa para mejorar el estado mental y la calidad de vida en individuos con esquizofrenia [9,12]. Sin embargo, en la mayoría de esos trabajos los pacientes fueron sometidos a un régimen de ejercicios durante el período que duraba la prueba, y los mismos finalizaron una vez culminada la investigación, lo cual pone en duda los efectos de una intervención sostenida. No encontramos trabajos realizados con pacientes esquizofrénicos que lleven una vida no sedentaria y sean sometidos a un programa regular, supervisado y prolongado de entrenamiento físico. Tampoco existen reportes nacionales que caractericen los impactos fisiológicos cardiovasculares de estos programas.

## Generalidades sobre la prueba de esfuerzo

La prueba de esfuerzo ergométrico, electrocardiograma (ECG) de estrés, ergometría o prueba ergométrica graduada (PEG) es una técnica segura, de fácil acceso e interpretación, que permite evaluar los cambios clínicos, hemodinámicos y electrocardiográficos en respuesta a un aumento de la demanda miocárdica de oxígeno [19]. Aunque existen diversos métodos para su realización, los más frecuentes utilizan la bicicleta ergométrica y la cinta sin fin (*treadmill*). [20] El uso de la cinta sin fin tiene como ventaja la posibilidad de ajustar la velocidad y el grado de inclinación a la agilidad del individuo, proveyendo más flexibilidad en la selección del protocolo más adecuado a cada indicación y cada paciente [19]. En la práctica clínica cardiológica, la PEG suele indicarse para detectar la presencia de isquemia miocárdica en sujetos con dolor torácico, enfermedad coronaria previa con o sin infarto de miocardio previo, o para evaluar la capacidad funcional [16]. Los protocolos de la PEG constan de varias etapas o estadios, en general con esfuerzos crecientes y aumento progresivo de la carga en cada estadio. A su vez, las pruebas en ejercicio dinámico pueden ser máximas o submáximas [20].

Cualquiera sea el protocolo de esfuerzo elegido, debe ser debidamente estructurado para incluir:

1. Monitorización ECG continua.
2. Registro ECG de 12 derivaciones, preferentemente antes, durante y después del ejercicio, y a intervalos de 1 minuto durante el ejercicio.
3. Un tipo de actividad que pueda ser realizada en un amplio espectro de pacientes, desde sujetos añosos, sedentarios, poco desarrollados y poco condicionados, como hasta aquellos atletas entrenados.
4. Una intensidad que pueda variar de acuerdo a la capacidad del individuo, pero lo suficientemente estandarizada para generar resultados reproducibles y permitir comparaciones con los resultados de otros pacientes testeados.
5. Mediciones frecuentes de presión arterial (PA) antes, durante y después del ejercicio.
6. Una manera de estimar los requerimientos aeróbicos del individuo testado.
7. Máxima seguridad y mínimo discomfort para el individuo testado.
8. La mayor especificidad y sensibilidad posible en la discriminación entre salud (prueba "positiva" o "normal") y enfermedad ("negativa" o "anormal").
9. Suficiente información disponible para que la respuesta de pacientes sanos y cardíacos pueda ser identificada.
10. Una primera etapa lo suficientemente larga para permitir un calentamiento.
11. Un procedimiento lo suficientemente corto para ser práctico.



El protocolo de Bruce es el más utilizado. Los sujetos inician a una velocidad de 1,7 mph a una pendiente de 10% y progresan a la máxima capacidad en intervalos de 3 minutos [19]. La prueba se debe realizar con ropa y calzado adecuado, cumpliendo ayuno durante las 2-3 horas previas. Antes de iniciar la prueba se debe interrogar y explorar a los pacientes en forma sistemática para descartar contraindicaciones absolutas (infarto agudo de miocardio en 3-4 días previos, angina inestable no estabilizada con tratamiento, miocarditis y pericarditis aguda, arritmias incontroladas, insuficiencia cardíaca, estenosis aórtica, hipertensión arterial > 200/110 mmHg, infección aguda, anemia, hipertiroidismo, disección de aorta, embolia pulmonar, incapacidad física o psiquiátrica para realizar la prueba) [20].

Todos los equipos de PEG monitorizan las 12 derivaciones convencionales del ECG. Es imperioso obtener trazados ECG de buena calidad para valorar principalmente la aparición de cambios en la repolarización ventricular y aparición de arritmias, tanto en reposo (a veces en decúbito y en bipedestación) como cada 3 minutos durante el esfuerzo, en el momento del máximo esfuerzo, en cada minuto de la recuperación y siempre que se observe alguna alteración significativa. Las alteraciones clínicas y ECG que pueden aparecer durante el ejercicio y la recuperación consisten más frecuentemente en signos de isquemia, arritmias, angina de pecho, cambios hemodinámicos y alteraciones de la capacidad funcional. El ECG valora la aparición de ángor, descenso del segmento ST (infradesnivel-ST, en mm) y arritmias ventriculares, los cuales sugieren fuertemente la presencia de isquemia miocárdica. En lo hemodinámico pueden observarse respuestas anormales de la FC y la presión arterial sistólica (PAS) que abren la sospecha de enfermedad coronaria significativa y/o mala función sistólica ventricular. Quien supervisa la prueba debe estar especialmente atento al desarrollo de una curva presora plana, con imposibilidad de aumento en la PAS durante el esfuerzo menor a 10 mmHg o sin alcanzar los 110 mmHg, o incluso hipotensora, hallazgos marcadores de mal pronóstico [20].

Dada la dificultad práctica para medir directamente el  $VO_2$  en las pruebas de esfuerzo, que requiere equipamiento especial y personal entrenado (test cardiopulmonar), en la práctica se suele expresar en forma de *trabajo externo*, expresado en equivalentes metabólicos (MET), donde 1 MET equivale a 3,5 ml/kg/min de  $VO_2$ . Esto permite comparar el trabajo entre diferentes protocolos con una exactitud razonable. Según los MET alcanzados durante la prueba de esfuerzo, el sexo y la edad, la clase funcional puede clasificarse en cuatro categorías: I (7-10 MET), II (5-7 MET), III (3-5 MET) y IV (menor a 3 MET) [20,21].

En esta investigación se analizó la respuesta fisiológica al ejercicio en un grupo de individuos esquizofrénicos sometidos a un programa de entrenamiento físico supervisado, a los que definimos como "buena clase funcional" por no tener limitación física al ejercicio.

## **OBJETIVOS**

### **Objetivo general**

Evaluar la respuesta fisiológica al ejercicio en pacientes esquizofrénicos con buena clase funcional.

### **Objetivo específico**

Analizar la capacidad funcional, parámetros hemodinámicos y ECG en el ejercicio y la recuperación en una población de sujetos esquizofrénicos que integran un programa de entrenamiento físico programado y prolongado en el *Centro Diurno Sayago*.

## **METODOLOGÍA**

Se trata de un estudio observacional, descriptivo, analítico, transversal y comparativo. Se incluyeron un total de 30 personas derivadas a PEG, de las cuales 10 fueron pacientes con diagnóstico de esquizofrenia (n=10) y 20 fueron personas sanas (n=20), que fueron derivadas a PEG en el mismo período y cuyos resultados fueron completamente normales.

### **Programa de ejercicio físico**

Por tratarse de una población de pacientes esquizofrénicos, de difícil seguimiento y poca adherencia a los tratamientos, nuestro grupo fue derivado directamente por los profesionales que integran el plan de ejercicio intenso controlado del *Centro Diurno Sayago*, a cargo de un Lic. en Educación Física (AV). Los pacientes derivados a la prueba de ejercicio adhirieron a un plan de actividad física programada e individualizada previo a la realización de una correcaminata de 5 km a realizarse en diciembre de 2018. Todos ellos entrenaron durante un año, en una sesión semanal de 1 hora y 30 minutos. La actividad consistía en una entrada en calor de 5-10 minutos, donde se buscaba que los participantes tuvieran su primera sensación de falta de aire para así optimizar el resto del entrenamiento, y que no hubiera interrupciones por abandono. Luego de esto, los pacientes trotaban/caminaban durante 50 minutos, cada uno cubriendo la distancia que

su capacidad física permitiera. Después, realizaban una hidratación y pasaban a la segunda parte del entrenamiento, que consistía en trabajos de fuerza con aparatos de musculación y pesas.

### **Prueba ergométrica**

Estos sujetos esquizofrénicos (GE) fueron comparados con un grupo "control" (GC) (n = 20) con similares características en las variables género y edad [22], cuyas PEG fueron normales, alcanzando una clase funcional I en el mismo período de estudio. Este grupo de personas sanas no estuvo sometido a ningún programa de entrenamiento supervisado previo, aunque en su mayoría realizaban actividades deportivas regulares no competitivas (recreativas). Tanto a los pacientes con esquizofrenia como al grupo control se les realizó una PEG en cinta sin fin utilizando un equipo Norav Medical modelo TM4, que incluye un sistema de radio frecuencia digital inalámbrico para el registro ECG (PC-ECG 1200W Wireless 12-Lead ECG). Durante la PEG se midieron las principales variables: FC, PAS y presión arterial diastólica (PAD) en estado basal, al máximo esfuerzo y en la recuperación precoz (al primer minuto), a los 4 minutos y en la recuperación "alejada" (hasta alcanzar la FC basal). Además, se obtuvieron el doble producto (DP, definido como PAS x FC en cada etapa, en mmHg x latido/min),  $VO_2$  (para adultos sanos la fórmula aplicada fue:  $VO_{2\text{máx}} = 6,70 - 2,82 \times (\text{hombres} = 1 / \text{mujeres} = 2) + 0,056$ , en ml/kg/min), MET alcanzados y tiempo total de ejercicio (min) [23].

Para la PEG se utilizó el protocolo de Bruce clásico. Se estimó el riesgo de eventos cardiovasculares y la sobrevida a través del score de Duke. Este puntaje estima la supervivencia a partir de los resultados de la PEG en protocolo de Bruce categorizando a los pacientes en bajo, medio y alto riesgo. Para su cálculo se utiliza el tiempo de ejercicio, la aparición y magnitud de infradesnivel-ST y la presencia y severidad de la angina, de acuerdo a la siguiente fórmula: Score de Duke = tiempo de ejercicio (en minutos, basado en el protocolo de Bruce) - (5 x desviación del segmento ST [mm]) - (4 x angina de esfuerzo [0 = sin angina, 1 = angina no limitante, 2 = angina limitante]) [23].

Los datos fueron recabados en el gabinete de ergometría del Centro Cardiovascular Universitario (Hospital de Clínicas Dr. Manuel Quintela) entre junio de 2017 y diciembre de 2018. Las pruebas fueron supervisadas por un cardiólogo entrenado (FF), junto a un técnico neumocardiólogo encargado del registro ECG. Con los pacientes se coordinó una visita previa en el gabinete, ilustrando en qué consistía la prueba, presentando al equipo humano actuante y explicando los riesgos, beneficios y alcances de la PEG en el marco de la investigación.

## **Criterios de inclusión y exclusión**

Criterios de inclusión: pacientes esquizofrénicos que concurrieron y adhirieron por completo al programa de ejercicio físico controlado en la policlínica de patología psiquiátrica de Sayago, en preparación para una correccaminata. Todos ellos cumplían con los criterios diagnósticos de esquizofrenia según el Manual DSM V.

Criterios de exclusión: pacientes que no completaron el programa de entrenamiento físico en la policlínica, con mala clase funcional o que no concurrieron a hacerse la ergometría. También fueron excluidas aquellas personas con episodios de psicosis en las 4 semanas previas, hipertensión arterial severa, eventos cardiovasculares previos, diabetes, insuficiencia renal y asma. Además, se excluyeron los pacientes con alteraciones ECG que invaliden o dificulten la interpretación durante la prueba (ritmo no sinusal, portadores de bloqueo completo de rama izquierda, alteraciones cardíacas estructurales en un ecocardiograma-Doppler previo, implante de marcapasos o cardiodesfibrilador).

## **Plan de tabulación y análisis estadístico de los datos**

Se tabularon los datos de las variables clínicas pre-test, intraesfuerzo y postesfuerzo en una planilla electrónica prediseñada (.xls). La normalidad de los datos fue testeada mediante test de Anderson-Darling. Las variables continuas se expresaron mediante media  $\pm$  DE o mediana (RIQ 25-75), según correspondiera. Las variables discretas de los pacientes esquizofrénicos vs. los controles se compararon mediante test exacto de Fisher y las variables continuas mediante test de "t" no pareado o test no paramétrico de Mann-Whitney, de la misma manera que las variables continuas hemodinámicas (FC, PAS, PAD, DP) obtenidas en cada etapa del esfuerzo. Los cambios observados en la FC, la PAS y el DP desde el máximo esfuerzo al primer minuto de la recuperación se compararon en cada grupo mediante test de "t" pareado. Se consideró significativo un valor de  $p = 0,05$  (dos colas). Para el procesamiento estadístico y las construcciones gráficas se utilizó el software GraphPad Prism, versión 9.0 para plataforma Mac.

## **NORMAS ÉTICAS**

La derivación de los pacientes con esquizofrenia a la PEG se realizó en las semanas finales del programa de ejercicio, a criterio clínico de los médicos tratantes en el *Centro Diurno Sayago*. Previamente a la PEG se solicitó un consentimiento informado por escrito genérico, de acuerdo a los lineamientos docente-asistenciales del área en el *Centro Cardiovascular Universitario*. Por ser

un estudio retrospectivo, no se obtuvo consentimiento informado específico para esta investigación. Toda la información utilizada fue procesada en forma anónima y confidencial. Los datos obtenidos en las ergometrías fueron presentados en tiempo y forma al equipo asistente del *Centro Diurno Sayago*, en el formato de informe usual. Se aclara que ninguno de los resultados obtenidos tras el análisis afectó la asistencia de los pacientes a la policlínica ni el manejo clínico de su patología. El proyecto fue registrado en la base de datos del Ministerio de Salud Pública y aprobado por el Comité de Ética del Hospital de Clínicas Dr. Manuel Quintela.

## RESULTADOS

Los pacientes fueron pareados con un grupo de individuos sanos por edad y sexo, siendo el 70% de los participantes del estudio de sexo masculino. El índice de masa corporal (IMC) fue similar en ambos grupos (GE: Mdna = 25,6; RIQ = 6,2 kg/m<sup>2</sup> vs. GC: Mdna = 24,0; RIQ = 6,7 kg/m<sup>2</sup>; p = 0,24). Los pacientes con esquizofrenia escogidos llevan un tratamiento médico al que presentan gran adherencia resaltando el consumo de antipsicóticos (45%), que representa el grupo farmacológico más prescrito en estos pacientes. La tabla 1 resume las características clínicas y ECG basales de la población de estudio.

Se detectaron diferencias significativas en la intensidad del esfuerzo y la capacidad funcional alcanzada por ambos grupos (Tabla 2). Estas desigualdades las encontramos en el VO<sub>2</sub>máx (p < 0,0001), con una diferencia entre medianas de -18.15 ml/kg/min, y en los MET alcanzados (p = 0,0001) y el cociente DPmax/DPbasal (p = 0,0232) obteniendo una mediana para el GE = 1,95. Sólo el 40% de los pacientes del GE alcanzó una clase funcional IA, frente al 95% del GC (p = 0,0021; RR: 0,20; IC: 0,079 - 0.51; OR: 0,035; IC: 0,003 - 0,40).

En condiciones basales, la FC fue más elevada (p = 0,037) en el GE (Mdna = 99,5; RIQ = 37,6 lpm) que en el GC (Mdna = 86,0; RIQ = 10,5 lpm). También se observó un comportamiento desigual de la FC alcanzada al máximo esfuerzo (MAX ESF) (p = 0,010), GE (166,8 ± 10,8 lpm) y GC (176,8 ± 8,6 lpm). La respuesta presora sistólica presentó distintos valores de Med y DE para el MAX ESF (GE: 147 ± 18,8 vs. GC: 177,3 ± 22,8 mmHg, p = 0,0012). Asimismo, se observó que la disminución inmediata de la PAS, esto es, al primer minuto post esfuerzo, también difirió entre grupos, siendo menor en el GE (GE: 145,0 ± 13,5 vs. GC: 163,3 ± 24,1 mmHg, p = 0,035). El comportamiento de la PAD, en cambio, fue similar en ambos grupos. Al máximo esfuerzo, el DP alcanzado fue menor en esquizofrénicos (GE: 24503 ± 3420 mmHg x

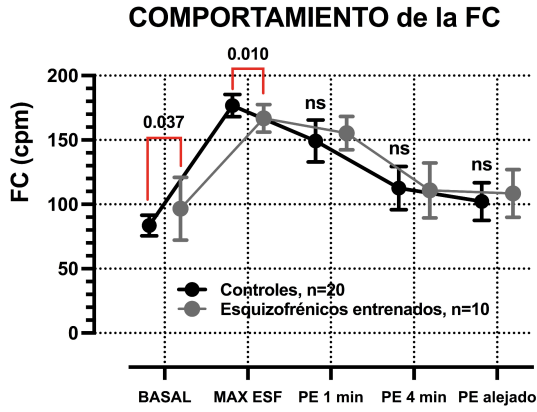
latido/minuto, GC:  $31377 \pm 4585$  mmHg x latido/minuto;  $p = 0,0006$ ). Las figuras 1 y 2 muestran, respectivamente, el comportamiento de ambos grupos en las principales variables hemodinámicas durante toda la prueba y en el post esfuerzo inmediato.

Respecto al análisis intragrupo, la desaceleración de la FC desde el MAX ESF al primer minuto post esfuerzo, comparada mediante prueba "t" pareada, mostró diferencias entre los sujetos del GE ( $p < 0,0001$ ; IC: -15,26, -7,74; Med = -11,5;  $r^2 = 0,84$ ) y el GC ( $p < 0,001$ ; IC: -34,25, -21,05;  $r^2 = 0,84$ ). También se comparó la diferencia de la PAS entre el MAX ESF y el primer minuto post esfuerzo, tras lo cual el GE no mostró valores significativos, a diferencia del GC ( $p < 0,003$ ). En cuanto al DP, destacamos valores de significancia para la recuperación al minuto en ambos grupos: GE ( $p < 0,001$ ; IC: -3435, -621;  $r^2 = 0,54$ ); GC ( $p < 0,001$ ; IC: -8930, -5030;  $r^2 = 0,75$ ).

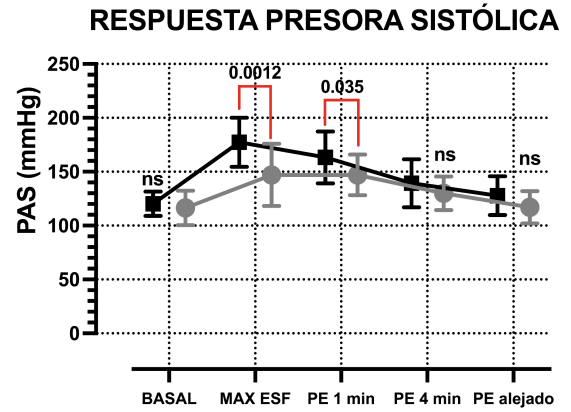
La duración del ejercicio también difirió entre los grupos (GE:  $9,2 \pm 2,7$ , GC:  $12,9 \pm 2,8$  min;  $p = 0,0016$ ). El puntaje obtenido por el Score de Duke define a ambos grupos en una categoría de riesgo bajo, aunque con diferencias estadísticamente significativas ( $p = 0,0007$ , GE:  $8,9 \pm 2,8$  vs. GC:  $12,8 \pm 2,6$ ), sugiriendo un riesgo de eventos cardiovasculares disímiles.

FIGURAS Y TABLAS

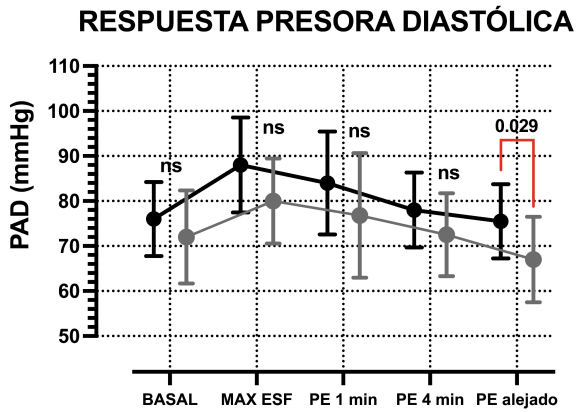
A



B



C



D

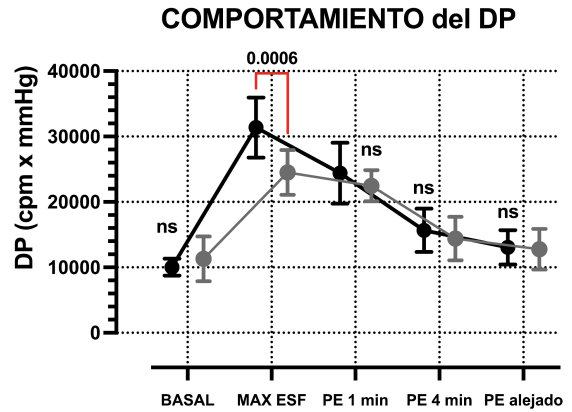


Figura 1: Respuesta hemodinámica al esfuerzo del grupo control y grupo de estudio, expresado en respuestas cronotrópica (de la FC), presora sistólica y diastólica y doble producto.

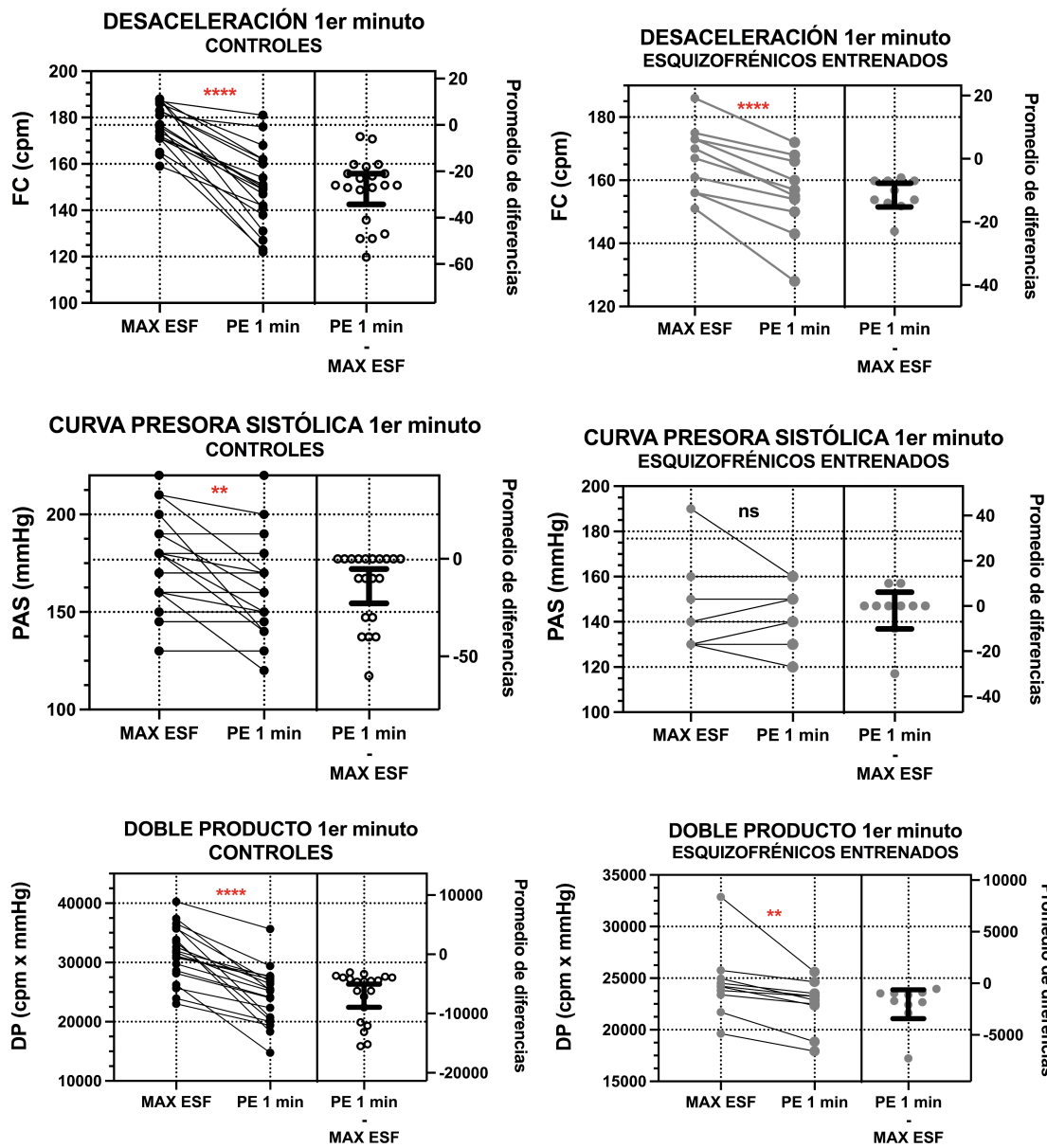


Figura 2: Análisis intragrupo de la frecuencia cardíaca, presión arterial sistólica y doble producto entre el grupo control y el grupo de estudio.



**TABLA 1. CARACTERIZACIÓN DE LOS SUJETOS ESQUIZOFRÉNICOS**

*Caracterización del GE*

	<b>Grupo estudio (GE)</b>
<b>VARIABLES DEMOGRÁFICAS</b>	
Edad (años)	38,1 ± 12,50
Sexo masculino	70% (7)
<b>VARIABLES PSIQUIÁTRICAS</b>	
Medicación:	
- Antipsicóticos	45,2% (14)
- Antidepresivos	12,9% (4)
- Antiepilépticos	6,4% (2)
- Antiparkinsonianos	12,9% (4)
- Benzodiacepinas	22,6% (7)
Tiempo al diagnóstico (años)	16,4 ± 9,34
Micronarcosis en alguna ocasión	40% (4)
Episodios de psicosis recientes	0%
<b>ECG BASAL</b>	
FC (lpm)	96,6 ± 24,40
Intervalo PR (ms)	0,16 ± 0,04
Duración QRS (ms)	0,09 ± 0,01
Alteraciones ST-T, N (%)	0% (0)
Intervalo QTc - fórmula de Bazzett (ms)	0,39 ± 0,03

**TABLA 2. CAPACIDAD FUNCIONAL DE LOS SUJETOS ESQUIZOFRÉNICOS Y SUJETOS SANOS**

*Capacidad funcional*

	<b>Esquizofrénicos (GE)</b>	<b>Controles (GC)</b>
<i>Clase funcional IA</i>	40% (4)	95% (19)
<i>Consumo miocárdico de O<sub>2</sub> (ml/kg/min)</i>	37,0 ± 9,9	54,3 ± 9,3
<i>Erogación metabólica (MET)</i>	10,4 ± 2,7	15,0 ± 2,9
<i>Tiempo de ejercicio (min)</i>	9,2 ± 2,7	1,9 ± 2,8
<i>DP basal (lpm x mmHg)</i>	11815	10320
<i>DP máx (lpm x mmHg)</i>	24200	31395
<i>DP máx / DP basal</i>	2,0	3,0

## DISCUSIÓN

La PEG fue realizada con éxito y sin complicaciones en ambos grupos, mostrando similitudes y diferencias en las variables obtenidas. Todos los sujetos estudiados finalizaron la prueba por agotamiento muscular de miembros inferiores, lo que garantiza que se logró el máximo esfuerzo en todos. En general, los pacientes esquizofrénicos, aun cumpliendo con los lineamientos de un programa de entrenamiento prolongado y supervisado, no lograron alcanzar los valores de capacidad funcional de los pacientes sanos. Aunque ambos grupos pertenecían a una buena clase funcional (CF I), la intensidad del esfuerzo fue mayor en los controles. En efecto, sólo el 40% de los pacientes esquizofrénicos alcanzaron la CF Ia, a diferencia del grupo control en la que el 95% de ellos alcanzaron esta subclase.

En nuestra investigación aplicamos un enfoque comparativo sobre el comportamiento de diversas variables cardiovasculares fisiológicas al esfuerzo en pacientes con trastornos psiquiátricos y sujetos sanos, considerado como grupo "control". Cuenta con la particularidad de haber sido realizado con pacientes esquizofrénicos que realizan ejercicio físico guiado por un profesional en forma regular y sostenida. Otro tema importante a destacar, es que los pocos estudios realizados con sujetos esquizofrénicos y su relación con el ejercicio se refieren a actividades de entrenamiento aplicadas sólo durante el período que dura el estudio, sin prolongarlas en el tiempo [5]. Un ejemplo de estos fue el estudio de M. Fogarty y cols. [9] en 2004. Los pacientes esquizofrénicos que participaron del mismo fueron integrados en un programa de ejercicios diseñado especialmente para cada uno de ellos, durante un período de 3 meses. Una vez finalizado el mismo, los autores concluyeron que los sujetos de estudio se beneficiaron positivamente del programa, aumentando tanto su fuerza física como su resistencia, y logrando mejoras en el control de su peso, PA y los niveles de condición física. Otro estudio de K. Katriona y cols. [24] realizado en 2015, entrenó durante el mismo período (3 meses) a un grupo de 21 pacientes con esquizofrenia, comparándolos con 22 personas sanas, y obteniendo mejoras significativas en la capacidad física de ambos grupos, aunque el GE tuvo una mejora de la resistencia al ejercicio sustancialmente menor. A diferencia de estas experiencias, los esquizofrénicos analizados en nuestra investigación, además de haber mantenido un entrenamiento durante un año previo a la correccaminata, continúan hasta el día de hoy con las rutinas de entrenamiento, esto es, sosteniéndose durante más de 3 años.

El entrenamiento regular en sujetos con psicosis crónica tiene la capacidad de disminuir la gravedad de los síntomas negativos, reducir el estrés y la ansiedad, mejorar la concentración así

como la atención, y reducir la gravedad de la depresión. Varias revisiones sistemáticas y meta-análisis han confirmado los beneficios del ejercicio físico controlado en esta subpoblación. Uno de ellos, publicado por S. Girdler y cols. [25] en 2019, sostiene que el ejercicio físico resulta beneficioso en *todos los pacientes con esquizofrenia*, teniendo el potencial de mejorar la cognición, las manifestaciones clínicas y la calidad de vida, además de mitigar los problemas de salud resultantes del tratamiento farmacológico, que contribuyen a una expectativa de vida menor y un aumento en la mortalidad comparados con la población general. Por otro lado, la revisión sistemática y el meta-análisis publicado en 2016 por M. Dauwan y cols. [26] demostró una serie de efectos beneficiosos, tanto del ejercicio físico programado como del yoga, con una reducción del estrés y ansiedad, disminución de los síntomas positivos y negativos y mejor calidad de vida y funcionamiento global.

La aptitud cardiorrespiratoria es la capacidad de los sistemas circulatorio y respiratorio de suministrar oxígeno a los músculos activos durante la actividad física sostenida. En pacientes con esquizofrenia, una baja aptitud cardiorrespiratoria suele estar presente ya desde el primer episodio psicótico [27]. La misma es un predictor fuerte e independiente de enfermedad cardiovascular, la principal causa de muerte entre los pacientes con esquizofrenia [28]. Esto fue demostrado, por ejemplo, en el trabajo recientemente realizado por U. Ösby y cols. [29], donde se registraron todas las muertes de pacientes con enfermedades mentales severas, incluida la esquizofrenia, que habían sido ingresados en un hospital de Suiza por un período de 23 años. Allí, los autores encontraron que, comparados con la población general, los pacientes en estudio tenían una mortalidad 3 veces mayor, siendo la mayoría de ellas por causas cardiovasculares. Con base en estas evidencias epidemiológicas longitudinales, la idea de proveer una intervención basada en el entrenamiento físico regular, debidamente supervisado y prolongado en el tiempo como el que presentan nuestros pacientes, parece ser una perspectiva de trabajo muy beneficioso para el sistema cardiorrespiratorio. E incluso hace pensar que la integración de estas actividades como parte del tratamiento regular de la enfermedad sería una opción muy deseable, que además sinergiza el tratamiento farmacológico y el abordaje psiquiátrico convencional.

El 45% de la medicación consumida por los pacientes incluidos en el GE pertenece al grupo de los fármacos antipsicóticos. Según el estudio METEOR [30], el uso prolongado de antipsicóticos genera un aumento del desarrollo de patologías metabólicas como dislipemias, hipertensión arterial, diabetes y síndrome plurimetabólico. Si bien los antipsicóticos de 2º generación suelen determinar un aumento del IMC, no modificarían otros factores de riesgo

cardiovasculares. Nuestros pacientes no tenían riesgo cardiovascular elevado, exceptuando un IMC apenas por encima de lo normal (mediana: 25,6 kg/m<sup>2</sup>), probablemente asociado al perfil terapéutico descrito (ver Tabla 1).

Nuestros resultados demuestran que los sujetos del GE con buena clase funcional, que adhieren a un programa de ejercicio físico regular y prolongado tienen una FC basal mayor que el grupo control y alcanzan una menor FC al máximo esfuerzo (peor respuesta cronotrópica). La diferencia de FC basal y al máximo esfuerzo, un índice de la función cronotrópica, están en concordancia con el trabajo randomizado realizado por T. Sheewe y cols. [31] en 2012, en el cual un grupo de pacientes esquizofrénicos (n=63), asignado a realizar ejercicio físico o terapia ocupacional, tenía valores mayores de FC basal comparado con un grupo control y alcanzaba valores menores al máximo esfuerzo. Estos datos, que no son usuales en sujetos jóvenes por lo demás sanos, podrían estar directamente relacionados con el consumo crónico de antipsicóticos. En efecto, en un meta-análisis publicado por A. Clamor y cols. [32] se demuestra una asociación significativa entre los efectos secundarios del consumo de antipsicóticos y una baja tasa de recuperación cardíaca, desregulación emocional, disminución de la capacidad ejecutiva y disminución del tono vagal. Algunos reportes han demostrado la presencia de una disminución en la *variabilidad de la FC* en pacientes con esquizofrenia sin tratamiento, sugiriendo la presencia de un estado de disfunción autonómica, con menor predominio de la descarga vagal, que podría subyacer a esta respuesta anómala de la FC y representar un auténtico estado de riesgo cardiovascular asociado a la baja aptitud física [33]. Los resultados del análisis del comportamiento de la FC al primer minuto post esfuerzo en cada grupo (análisis intragrupo de la desaceleración de la FC) sugieren un grado variable de disfunción autonómica, con marcada alteración del tono vagal. Así, se demostró que los pacientes del GE presentaban una desaceleración significativa de la FC desde el MAX ESF al post esfuerzo inmediato, pero sin alcanzar los valores esperados normales, tomando como base un índice de recuperación de la FC superior a 12 lpm, que representa un marcador de riesgo cardiovascular independiente [34,35]. La mitad de nuestros pacientes no alcanzaron ese valor (Med = 11,5).

Los MET obtenidos casi no se han cuantificado en otros estudios que incluyeran pacientes esquizofrénicos. En nuestra serie encontramos una diferencia sustancialmente significativa en los MET y VO<sub>2</sub>máx alcanzados, siendo menores en el GE que en el GC. Esto también podría verse reflejado en un incremento importante del riesgo de mortalidad cardiovascular [36,37]. Otros estudios han obtenido resultados similares al nuestro acerca del VO<sub>2</sub>máx. BM. Nilsson y cols. [38] realizó un estudio con 10 pacientes esquizofrénicos sometidos a PEG con calorimetría

indirecta, reportando una menor capacidad física y un  $VO_2$ máx significativamente menor comparado con un grupo control. En 2013, O. Ozbulut y cols. [39] investigó la capacidad funcional de una serie de pacientes esquizofrénicos (n=30) comparándolos con un grupo control, obteniendo un  $VO_2$ máx de  $25,8 \pm 7,1$  ml/kg/min en el GE, siendo este significativamente menor que el grupo control. Estos valores anormales son menores a los obtenidos en nuestra serie, lo cual sugiere una potencial mejora parcial asociada al entrenamiento físico prolongado.

El score de Duke estima el riesgo de eventos cardiovasculares y sobrevida a 5 años a partir de los resultados de la PEG. Según el puntaje obtenido, los pacientes se categorizan en bajo, medio y alto riesgo [23]. Un puntaje  $< -10$  indica que el paciente es clasificado como de alto riesgo, entre  $-10$  y  $4$  es de riesgo intermedio, y  $> 5$  como de bajo riesgo [40]. Los sujetos del GE presentaron una media del score de 8,9, mientras que la media de los controles fue de 12,8. Por lo tanto, y aunque podemos clasificar ambos grupos como de bajo riesgo, existen ciertas diferencias en el riesgo estimado por el score, reafirmando la brecha pronóstica entre ambos grupos que confirma la literatura. El bajo riesgo presentado por el grupo de estudio se debe, probablemente, a que están sometidos a un plan de ejercicio regular y prolongado, lo que podría atenuar el riesgo cardiovascular elevado [14]. Sin embargo, se requieren otros diseños longitudinales para definir con mayor precisión este riesgo cardiovascular, quizás repitiendo los estudios PEG en diferentes momentos durante los programas de ejercicio prolongado. Además, las grandes poblaciones en que fue validado el score de Duke no incluyeron pacientes con enfermedades psiquiátricas crónicas, ni tampoco se dispone de trabajos donde se compare dicho score entre pacientes esquizofrénicos y sujetos sanos, ni entre pacientes entrenados versus no entrenados. Se requieren más investigaciones para avanzar en la estratificación pronóstica de esta subpoblación con el uso de los score de riesgo cardiovascular clásicos.

Asumimos que nuestra experiencia preliminar adolece de ciertas limitaciones. Entre ellas se destaca la pequeña muestra de pacientes, por lo cual no es factible extrapolar nuestros resultados a la población general. Sería productivo contar con un número más amplio de casos en futuras investigaciones. En segundo lugar, aunque encontramos información que sugiere un escaso impacto fisiológico del programa de ejercicio prolongado instaurado en el *Centro Diurno Sayago*, esto no pudo ser definido con el diseño aplicado. Sería de relevancia programar y ensayar un estudio que permita valorar el impacto real del ejercicio físico prolongado sobre la capacidad funcional en individuos esquizofrénicos, en especial comparando la evolución de la

respuesta hemodinámica en aquellos sometidos a uno o más programas de ejercicio regular vs. aquellos no intervenidos.

## **CONCLUSIONES**

Los pacientes esquizofrénicos con buena clase funcional enrolados en un programa de ejercicio físico regular, programado y sostenido exhiben una respuesta fisiológica al ejercicio muy anormal. La respuesta hemodinámica observada pone en evidencia que la esquizofrenia declina la capacidad funcional y se asocia con una respuesta hemodinámica alterada y un riesgo cardiovascular más elevado que la población normal de similar edad y sexo. Dicho estado parece ser escasamente mitigado por el ejercicio físico regular integrado en un programa holístico de rehabilitación social. Se requieren más experiencias para definir el impacto de estos programas sobre el riesgo cardiovascular a mediano y largo plazo.

## **AGRADECIMIENTOS**

A todo el equipo inter y multidisciplinario del *Centro Diurno Sayago*, por recibirnos en su espacio de trabajo, permitirnos interactuar con los pacientes que formaron parte del estudio en talleres y jornadas especiales, así como por su disposición a la hora de aportar datos relevantes para la investigación.

Especialmente al Sr. Juan Pablo Mañay (estudiante de Bellas Artes), por compartir con nosotros sus obras artísticas para la carátula.

## **CONFLICTO DE INTERÉS**

No se declaran conflictos de interés.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Organización Mundial de la Salud. *International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems*. 10th Revision, Ginebra: OMS; 1992.
2. De León Ubal ME, Rodríguez Garagorry MG, Ec. Ana I. Balsa Ph.D. *La Salud Mental en Uruguay* [Tesis de grado de la Licenciatura en Economía]. Montevideo: FCEA - UDELAR; 2008.
3. Orellana G, Rodríguez M, González M, Durán E. *Esquizofrenia y su asociación con enfermedades médicas crónicas*. Rev Med Chile. 2017; 145(8):1047–1053.
4. American Psychiatric Association. *Manual Diagnóstico Y Estadístico De Los Trastornos Mentales DSM-5*. 5a. ed. Madrid: Editorial Médica Panamericana; 2014.
5. Wobrock T, Hasan A, Falkai P. *Innovative Treatment Approaches in Schizophrenia Enhancing Neuroplasticity: Aerobic Exercise, Erythropoietin and Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation*. Current Pharmaceutical Biotechnology. 2012;13(8):1595–605.
6. Castillo Sánchez M, Fábregas Ecurriola M, Bergè Baquero D, Goday Arno A, Vallès Callol JA. *Psicosis, riesgo cardiovascular y mortalidad asociada: ¿vamos por el buen camino? [Psychosis, cardiovascular risk and associated mortality: are we on the right track?]*. Clin Investig Arterioscler. 2014;26(1):23–32.
7. Oviedo GF, Gómez Restrepo C, Bohórquez Peñaranda A, García Valencia J, Jaramillo LE, Tamayo N, Arenas ML, y cols. *Evaluación y seguimiento metabólico del paciente con diagnóstico de esquizofrenia [Metabolic Control, Evaluation and Follow-up Interventions in Patients With Schizophrenia]*. Rev Colomb Psiquiatr. 2015;44(4):220–9.
8. Muñoz-Calero Franco P, Sánchez Sánchez B, Rodríguez Criado N, Pinilla Santos B, Bravo Herrero S, Cruz Fourcade JF, y cols. *Síndrome metabólico y riesgo cardiovascular en pacientes con diagnóstico de esquizofrenia, trastorno esquizoafectivo y trastorno bipolar [Metabolic Syndrome and Cardiovascular Risk in Patients with Schizophrenia, Bipolar Disorder and Schizoaffective Disorder]*. Nutr Hosp; 2015;32(6):2715–7.
9. Fogarty M, Happell B, Pinikahana J. *The Benefits of an Exercise Program for People with Schizophrenia: A Pilot Study*. Psychiatric Rehabilitation Journal, 2014;28(2):173–176.
10. Leucht S, Cipriani A, Spineli L, Mavridis D, Orey D, Richter F, et al. *Comparative efficacy and tolerability of 15 antipsychotic drugs in schizophrenia: a multiple-treatments meta-analysis*. Lancet. 2013;382(9896):951–62.
11. Leucht S, Komossa K, Rummel-Kluge C, Corves C, Hunger H, Schmid F, et al. *A meta-analysis of head-to-head comparisons of second-generation antipsychotics in the treatment of schizophrenia*. Am J Psychiatry. 2009;166:152–63.
12. Acil AA, Dogan S, Dogan O. *The effects of physical exercises to mental state and quality of life in patients with schizophrenia*. Journal of Psychiatric and Mental Health Nursing. 2008;15(10):808–815.
13. Pedersen B. K, Saltin B. *Exercise as medicine - Evidence for prescribing exercise as therapy in 26 different chronic diseases*. Scandinavian Journal of Medicine and Science in Sports. 2015;25,1–72.
14. Chalfoun C, Karelis AD, Stip E, Abdel-Baki A. *Running for your life: A review of physical activity and cardiovascular disease risk reduction in individuals with schizophrenia*. Journal of Sports Sciences. 2016;34(16):1500–15.
15. Brobakken M. F, Nygård M, Taylor J. L, Güzey I. C, Morken G, Reitan S. K, et al. *A comprehensive cardiovascular disease risk profile in patients with schizophrenia*. Scandinavian Journal of Medicine and Science in Sports. 2019;29(4),575–585.
16. Szortyka MF, Batista Cristiano V, Belmonte-de-Abreu P. *Differential Physical and Mental Benefits of Physiotherapy Program Among Patients With Schizophrenia and*

- Healthy Controls Suggesting Different Physical Characteristics and Needs.* Front Psychiatry. 2021;12:536767.
17. Vancampfort D, Guelinckx H, Probst M, Ward PB, Rosenbaum S, Stubbs B, et al. *Aerobic capacity is associated with global functioning in people with schizophrenia.* J Ment Health. 2015;24(4):214–8.
  18. Takahashi S, Keeser D, Rauchmann BS. *Effect of aerobic exercise combined with cognitive remediation on cortical thickness and prediction of social adaptation in patients with schizophrenia.* Schizophrenia Research. 2020;216:397–407.
  19. Ellestad M. Stress Testing Protocol. *Stress Testing. Principles and practice.* Fifth Edition. New York: Oxford University Press; 2003. p 135-156.
  20. Rozman C. Métodos incruentos de exploración cardíaca. *Farreras-Rozman. Medicina Interna.* 18va edición. Barcelona: Elsevier; 2016. p 389–408.
  21. Arós F, Boraita A, Alegría E. *Guías de práctica clínica de la Sociedad Española de Cardiología en pruebas de esfuerzo.* Revista Española de Cardiología. 2000;53(8);1063–1094.
  22. Choi J, Taylor B, Fiszdon JM, Kurtz MM, Tek C, Dewberry MJ, et al. *The synergistic benefits of physical and cognitive exercise in schizophrenia: Promoting motivation to enhance community effectiveness.* Schizophrenia Research: Cognition. 2020;19:100147.
  23. Shaw LJ, Peterson ED, Shaw LK, Kesler KL, Delong ER, Harrell FE, et al. *Use of a Prognostic Treadmill Score in Identifying Diagnostic Coronary Disease Subgroups.* Circulation. 1998;98(16):1622–30.
  24. Keller-Varady K, Hasan A, Schneider-Axmann T, Hillmer-Vogel U, Adomßent B, Wobrock T, et al. *Endurance training in patients with schizophrenia and healthy controls: differences and similarities.* European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience. 2016;266(5):461–473.
  25. Girdler SJ, Confino JE, Woesner ME. *Exercise as a Treatment for Schizophrenia: A Review.* Psychopharmacol Bull. 2019;49(1):56–69.
  26. Dauwan M, Begemann MJ, Heringa SM, Sommer IE. *Exercise Improves Clinical Symptoms, Quality of Life, Global Functioning, and Depression in Schizophrenia: A Systematic Review and Meta-analysis.* Schizophr Bull. 2016;42(3):588–99.
  27. Vancampfort D, Rosenbaum S, Probst M, Soundy A, Mitchell AJ, De Hert M, et al. *Promotion of cardiorespiratory fitness in schizophrenia: a clinical overview and meta-analysis.* Acta Psychiatrica Scandinavica. 2015;132(2),131–143.
  28. Laursen TM, Nordentoft M, Mortensen PB. *Excess Early Mortality in Schizophrenia.* Annual Review of Clinical Psychology. 2014;10;425–448.
  29. Ösby U, Westman J, Hällgren J, Gissler M. *Mortality trends in cardiovascular causes in schizophrenia, bipolar and unipolar mood disorder in Sweden 1987-2010.* Eur J Public Health. 2016;26(5):867–871.
  30. Falissard B, Mauri M, Shaw K, Wetterling T, Doble A, Giudicelli A, et al. *The METEOR study: frequency of metabolic disorders in patients with schizophrenia. Focus on first and second generation and level of risk of antipsychotic drugs.* Int Clin Psychopharmacol. 2011;26:291–302.
  31. Sheewe T, Takken T, Kahn R. *Effect of Exercise Therapy on Cardiorespiratory Fitness in patients with Schizophrenia.* Medicine & Science in Sports & Exercise. 2012;44(10):1834–1842.
  32. Clamor A, Lincoln TM, Thayer JF, Koenig J. *Resting vagal activity in schizophrenia: Meta-Analysis of heart rate variability as a potential endophenotype.* British Journal of Psychiatry. 2016;208(1):9–16.
  33. Bär KJ. *Cardiac Autonomic Dysfunction in Patients with Schizophrenia and Their Healthy Relatives - A Small Review.* Front Neurol. 2015;6:139.
  34. Jolly MA, Brennan DM, Cho L. *Impact of Exercise on Heart Rate Recovery.* Circulation. 2011;124(14):1520–1526.



35. Patel V, Critoph CH, Finlay MC, Mist B, Lambiase PD, Elliot PM. *Heart rate recovery in patients with hypertrophic cardiomyopathy*. American Journal of Cardiology. 2014;113(6):1011–1017.
36. Kodama S, Saito K, Tanaka S, Maki M, Yachi Y, Asumi M, et al. Cardiorespiratory Fitness as a Quantitative Predictor of All-Cause Mortality and Cardiovascular Events in Healthy Men and Women A Meta-analysis. JAMA. 2009;301(19):2024–2035.
37. Myers J, Prakash M, Froelicher V, Dot D, Partington S, Atwood JE. *Exercise Capacity and Mortality among Men Referred for Exercise Testing*. N Engl J Med. 2002;346:793–801.
38. Nilsson BM, Olsson RM, Öman A, Wiesel FA, Ekselius L, Forslund AH. *Physical capacity, respiratory quotient and energy expenditure during exercise in male patients with schizophrenia compared with healthy controls*. European Psychiatry. 2012;27(3):206–212.
39. Ozbulut O, Genc A, Bagcioglu E, Senol Coskun K, Acar T, Alper Alkoc O, et al. *Evaluation of physical fitness parameters in patients with schizophrenia*. Psychiatry Research. 2013;210(3):806–811.
40. Olmos L. *Pronóstico por imagen del corazón durante el ejercicio*. Revista Española de Cardiología. 2005;58(8):891–4.

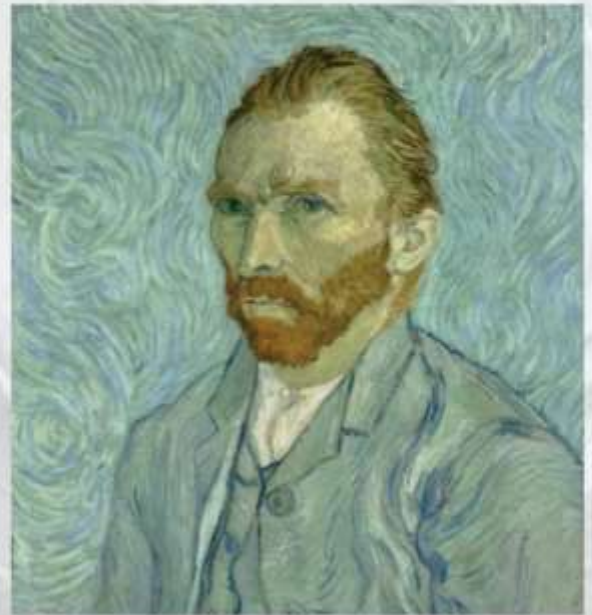
# ANEXO PSICOSIS Y ARTE

## PSICOSIS Y ARTE

*En las obras “Expresiones de la locura: el arte de los enfermos mentales de Hans Prinzhorn” y “Locura y arte: la vida y obra de Adolf Wolfli de Walter Morgenthaler” se llevó a cabo el análisis sobre el arte como vínculo con la realidad, el arte como método terapéutico para mejorar síntomas de afecciones mentales y, el arte sin motivación económica o admiración pública, enfocándose en el puro impulso creativo.*

*La documentación de las obras realizadas por pacientes de centros psiquiátricos comenzó a finales del SXIX y principios del SXX. El arte es una forma de reordenar la realidad y disminuir tanto la angustia como otros síntomas de la enfermedad mental.*

*Winnicott (psiquiatra) habla del “self”, que dice que se forma a través del juego, que es donde el sujeto logra separarse de su madre, y distingue entre el yo y el no yo, crea una conexión entre el mundo interno y la realidad externa, crece y se transforma. Tanto para Winnicott como para Freud, lo artístico proviene de los juegos de niños, cuando el individuo es adulto, en la experiencia artística logra crecer, conocerse y poner los límites de su yo y pasar a una nueva etapa. Winnicott ve el arte como terapia.*



**VINCENT VAN GOGH**  
**“AUTORRETRATO” 1889**



**VINCENT VAN GOGH**  
**“LA NOCHE ESTRELLADA” 1889**



**EDVARD MUNCH**  
**“LA NIÑA ENFERMA” 1886**



# ANEXO PSICOSIS Y ARTE

*Prinzhorn, de acuerdo con lo anterior, verifica que los gestos expresivos artísticos son importantes para restaurar la psique y establecer la conexión entre el yo y los demás, porque el arte refleja en la realidad el mundo interno, y así se conecta y reconoce lo que puede ser suyo sin ser ajeno a la realidad exterior. Por eso para Prinzhorn, es necesario llevar algo a la realidad cuando hay una necesidad de expresar algo interno, sobre todo emociones. Como la naturaleza, siendo una copia que pasó por la interpretación del artista, es un medio para manifestar algo suyo. “El arte es un medio que responde a la necesidad del ser humano de expresar algo propio”.*



**EDVARD MUNCH  
“EL GRITO” 1893**

**“SIN TEMOR NI ENFERMEDAD, MI VIDA  
HABRÍA SIDO COMO UN BARCO SIN  
TIMÓN”**

**EDVARD MUNCH**



**SÉRAPHINE LOUIS  
“FEUILLES” 1928**



**SÉRAPHINE LOUIS  
“LES GRAPPES DE RAISIN” 1930**



# ANEXO PSICOSIS Y ARTE

Pintor Uruguayo Raul Javier Cabrera  
"Cabrerita" (1919-1992)

*Raúl Cabrera Alemán nace en Montevideo el 2 de diciembre de 1919. Años después adopta el nombre de Javiel (porque le gustaba) y todos lo conocen como "Cabrerita".*

*Su vida es un largo periplo de asilos y hogares adoptivos al que le seguirán internaciones en instituciones psiquiátricas que duran décadas.*

*De indeclinable vocación hacia la poesía y la pintura, desarrolla una personal adhesión al dibujo y acuarela siendo considerado según el maestro Manuel Espínola Gómez el mejor acuarelista de Uruguay.*

*Sus obras se encuentran actualmente en el Museo Nacional de Artes Visuales.*



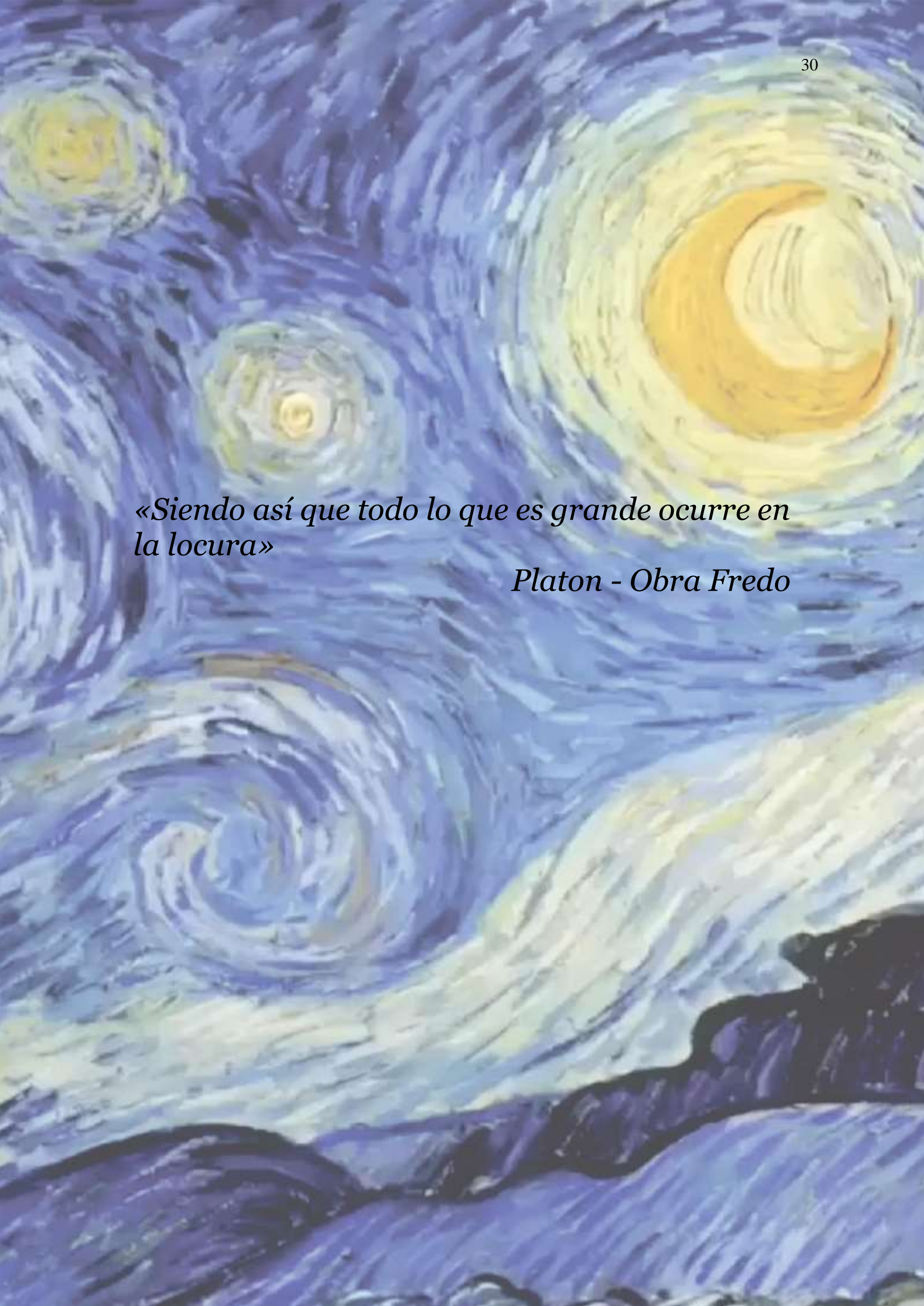


# ANEXO PSICOSIS Y ARTE

*Especial agradecimiento a Juan Pablo Mañay,  
por permitirnos exponer sus obras en nuestra presentación.*





The background of the page is a reproduction of the painting 'The Starry Night' by the Dutch Impressionist painter J.M.W. Turner. The painting depicts a night sky filled with swirling, luminous clouds and stars, rendered in a style characterized by visible, expressive brushstrokes. The color palette is dominated by various shades of blue, from deep indigo and violet to lighter, airy blues, interspersed with bright, glowing yellows and whites that represent the stars and the moon. The overall effect is one of dynamic movement and emotional intensity.

*«Siendo así que todo lo que es grande ocurre en la locura»*

*Platon - Obra Fredo*