



Universitat Autònoma de Barcelona

**ADVERTIMENT.** L'accés als continguts d'aquesta tesi queda condicionat a l'acceptació de les condicions d'ús establertes per la següent llicència Creative Commons:  [http://cat.creativecommons.org/?page\\_id=184](http://cat.creativecommons.org/?page_id=184)

**ADVERTENCIA.** El acceso a los contenidos de esta tesis queda condicionado a la aceptación de las condiciones de uso establecidas por la siguiente licencia Creative Commons:  <http://es.creativecommons.org/blog/licencias/>

**WARNING.** The access to the contents of this doctoral thesis it is limited to the acceptance of the use conditions set by the following Creative Commons license:  <https://creativecommons.org/licenses/?lang=en>

**ESQUIZOFRENIA Y FÁRMACOS  
ANTIPSICÓTICOS: ASOCIACIÓN CON EL  
RIESGO CARDIOVASCULAR**

Por **Miguel Castillo Sánchez.**

---

Dirigido por: **Alberto Goday Arno.**

Tesis doctoral. Programa de doctorado en Medicina.

Dpto. de Medicina. Universidad Autònoma de Barcelona.

Barcelona, 2017.

"Los hombres deberían saber que del cerebro y nada más que del cerebro vienen las alegrías, el placer, la risa, el ocio, las penas, el dolor, el abatimiento y las lamentaciones."

Hipócrates de Cos

(Grecia, Siglo V a.C. - Siglo IV a. C.)

## Agradecimientos.

*En primer lugar, debo agradecer su apoyo e interés a todas las personas que han colaborado en mi aprendizaje como médico: el equipo del Raval Sud, del hospital del Mar, del Besòs, y en esta última etapa, de la Vega Baja, de Callosa de Segura y de Cox, y del grupo de MBE de la SMUMFYC.*

*De forma complementaria y muchas veces mezclada, como en los inicios con Franch y Susana González y mis co-R de Casc Antic, mi evolución como investigador ha sido satisfactoria, enseguida gracias a la inestimable, desinteresada y paciente ayuda de Mireia (y de toda la buena gente de la que se rodea). He tenido la fortuna de completar el equipo de investigación con Dani, Maribel y Quinti, cuyas aportaciones siempre han enriquecido el resultado. Gracias a la REAP (Red Española de Atención Primaria), por depositar su confianza en este proyecto.*

*Gracias a Albert, por adaptarse a mis circunstancias de principio a fin; por alentarme, por corregirme y por reorientarme con éxito cada vez que ha sido necesario.*

*Amigues i amics en la meva estimada Barcelona, molts (però no tots) citats al principi com a companys: gràcies per la vostra acollida, per ensenyar-me de la identitat i de la perspectiva sempre amb respecte, gràcies per ser la meva vida durant anys, gràcies per seguir en el record, a un cop de telèfon o cada vegada que he volgut tornar. Gràcies a Comerç, a la Salut, a tot el que representen: he estat molt feliç aquí. No us oblidaré.*

*Gracias también a la gente murciana (y allegada), a quienes se aludan, tantos a quienes considero amigos, mis raíces y mis hojas, para los que da igual que vivas aquí o allá el tiempo que sea.*

*Gracias, María, no sé qué escribirte, la vida nos ha dado muchas vueltas, pero sé seguro una cosa: deseo que ambos seamos tan felices como lo hemos sabido ser.*

*Gracias a toda mi familia, en especial a mis padres, porque con la insistencia que han tenido preguntando cómo avanzaba el doctorado, cualquiera no les nombra... A vosotros, familia, os debo todo lo bueno que intento proyectar.*

*Dedico esta tesis doctoral a José Luis Echarte Pazos. Desde donde estés, abajo o arriba, no dejes de observar el perenne cariño de la gente que te conoció de verdad.*



# Índice

<b>Abreviaturas</b>	<b>- 6 -</b>
<b>I. INTRODUCCIÓN</b>	<b>- 8 -</b>
I.1. La Esquizofrenia	- 9 -
I.2. Mortalidad cardiovascular en personas con esquizofrenia	- 11 -
I.3. Esquizofrenia y estilos de vida	- 12 -
I.4. Psicosis como causa de vulnerabilidad cardiovascular	- 13 -
I.4.1. Marcadores inflamatorios: la PCR	- 14 -
I.4.2. Marcadores metabólicos: metabolismo de los carbohidratos	- 15 -
I.4.3. Marcadores hormonales: el cortisol	- 17 -
I.5. Psicosis, síndrome metabólico y riesgo cardiovascular estimado	- 17 -
I.6. Psicosis: morbilidad y mortalidad cardiovascular	- 20 -
I.7. Prevención secundaria de la enfermedad cardiovascular en pacientes con psicosis	- 21 -
I.8. Fármacos antipsicóticos y síndrome metabólico	- 23 -
I.9. Morbilidad y mortalidad cardiovascular atribuible a los fármacos antipsicóticos	- 25 -
I.10. El manejo del riesgo cardiovascular en los pacientes con enfermedad mental	- 27 -
I.11. Resumen de la introducción	- 28 -
<b>II. HIPÓTESIS Y OBJETIVOS</b>	<b>- 29 -</b>
<b>III. TRAYECTORIA DEL PROYECTO DE LA TESIS</b>	<b>- 31 -</b>
III.1. Diseño inicial	- 32 -
III.2. Resultados preliminares del estudio piloto	- 32 -
III.3. Justificación de necesidad de datos de la mortalidad	- 33 -
III.4. Nuevas preguntas de investigación	- 34 -
<b>IV. MÉTODOS</b>	<b>- 36 -</b>
IV.1. Diseño	- 37 -
IV.2. Fuente de datos	- 37 -
IV.3. Población de estudio	- 38 -
IV.4. Criterios de exclusión	- 39 -
IV.5. Variables de los estudios	- 40 -
IV.6. Plan de análisis estadístico	- 42 -
<b>V. PUBLICACIONES ORIGINALES</b>	<b>- 43 -</b>
V.1. Schizophrenia, antipsychotic drugs and cardiovascular risk: Descriptive study in primary care	- 44 -

V.2.	Screening of cardiovascular risk factors in patients with schizophrenia and patients treated with antipsychotic drugs: are we equally exhaustive as with the general population?	- 45 -
V.3.	Referencias de los artículos _____	- 46 -
<b>VI.</b>	<b>DISCUSIÓN _____</b>	<b>- 47 -</b>
VI.1.	Resumen de los principales hallazgos _____	- 48 -
VI.1.1.	Artículo 1. _____	- 48 -
VI.1.2.	Artículo 2. _____	- 48 -
VI.2.	Presencia de los factores de riesgo cardiovascular en las personas con esquizofrenia o en tratamiento antipsicótico. _____	- 50 -
VI.2.1.	Tabaquismo. _____	- 50 -
VI.2.2.	Obesidad. _____	- 50 -
VI.2.3.	Diabetes mellitus _____	- 51 -
VI.2.4.	Dislipemia _____	- 52 -
VI.2.5.	Hipertensión arterial _____	- 52 -
VI.3.	Discusión sobre el efecto de los fármacos antipsicóticos _____	- 53 -
VI.4.	Discusión sobre el adecuado cribado y diagnóstico en la atención primaria de salud en Cataluña _____	- 57 -
VI.5.	Manejo del riesgo cardiovascular: cribado, confirmación y abordaje de factores de riesgo cardiovascular _____	- 58 -
VI.6.	Baja prevalencia de hipertensión arterial: ¿un problema en la eficacia del cribado? _____	- 60 -
VI.7.	Limitaciones y fortalezas. _____	- 62 -
<b>VII.</b>	<b>FINALIZACIÓN DEL PROYECTO. PROYECTOS FUTUROS _____</b>	<b>- 65 -</b>
VII.1.	Finalización del proyecto inicial. _____	- 66 -
VII.1.1.	Diseño. _____	- 66 -
VII.1.2.	Variables. _____	- 66 -
VII.1.3.	Análisis estadístico. _____	- 67 -
VII.2.	Proyectos futuros. _____	- 68 -
<b>VIII.</b>	<b>CONCLUSIONES _____</b>	<b>- 69 -</b>
<b>IX.</b>	<b>BIBLIOGRAFÍA _____</b>	<b>- 71 -</b>
<b>X.</b>	<b>ANEXOS _____</b>	<b>- 84 -</b>
	Anexo 1: informe de aceptación del Comité Ético _____	- 85 -



## Abreviaturas

ACTH: hormona adrenocorticotropa, corticotropina o corticotrofina.

CMBD: Conjunto Mínimo Básico de Datos (registro de datos tras un alta hospitalaria, obligatorio en España desde los años '90 por orden ministerial).

CV: cardiovascular.

DM: diabetes mellitus.

ECV: enfermedad cardiovascular.

EQZ: esquizofrenia.

FRCV: Factor de riesgo cardiovascular.

HTA: Hipertensión arterial.

HR: Hazard Ratio.

IAM: Infarto Agudo de Miocardio.

IC95%: Intervalo de confianza del 95%.

IMC: Índice de masa corporal.

MmHg: Milímetros de mercurio.

NETAP: No esquizofrenia pero tratamiento con fármacos antipsicóticos (neurolepticos).

PCR: Proteína C Reactiva.

PRID: personas en riesgo de infra-diagnóstico (de un determinado FRCV).

SIDIAP: Sistema de Información para el Desarrollo de Investigación de Atención Primaria.

TAP: Tratamiento con fármacos antipsicóticos.

Vs: versus.

*- Introducción -*

# **I. INTRODUCCIÓN**

---

## **I.1. La Esquizofrenia**

Se entiende por psicosis aquellos trastornos que cursan con ideas delirantes, alucinaciones o desorganización en el lenguaje o la conducta. En la esquizofrenia (EQZ), en el trastorno esquizofreniforme y en el trastorno psicótico breve suelen aparecer uno o varios de los tres grupos de síntomas. Existe gran heterogeneidad dentro de cada patología, con evoluciones muy dispares entre pacientes con el mismo trastorno. Estos trastornos se distinguen por el tiempo de duración de los síntomas: la EQZ es la presentación clínica durante al menos seis meses y se asocia más con el comportamiento muy desorganizado (o catatónico) y con los síntomas negativos (es decir, expresión emotiva disminuida o abulia). Por el contrario, en el trastorno delirante suelen aparecer sólo ideas delirantes. Si los delirios o las alucinaciones aparecen únicamente durante un episodio depresivo mayor o maníaco, el diagnóstico es de trastorno depresivo o bipolar con características psicóticas. Otros trastornos psicóticos como el trastorno psicótico no especificado, el inducido por sustancias o el debido a enfermedad médica pueden presentar también gran heterogeneidad, pero siendo siempre imprescindible la presencia de al menos uno de los tres grandes síntomas: ideas delirantes, alucinaciones o desorganización (1).

Los síntomas psicóticos de la EQZ aparecen típicamente entre la adolescencia tardía y la mitad de la treintena; el inicio más temprano es excepcional. El pico de inicio de los primeros episodios psicóticos se sitúa en la primera mitad de la veintena en los varones y a finales de la veintena en las mujeres. El inicio puede ser brusco o insidioso, pero habitualmente presenta un desarrollo gradual y paulatino de diversos signos y síntomas clínicamente significativos, como por ejemplo síntomas depresivos en la mitad de estos individuos. La aparición temprana se ha considerado tradicionalmente un factor que predice un peor pronóstico.

Sin embargo, el efecto de la edad de inicio probablemente se relacione con el género, teniendo los varones un peor ajuste premórbido, menores logros académicos, síntomas negativos y disfunción cognitiva más prominentes, y como consecuencia un peor pronóstico en general. Por ello la proporción de sexos difiere según la muestra y la población: si se hace hincapié en la duración mayor y los síntomas negativos (peor

## *- Introducción -*

pronóstico), la incidencia es mayor en los varones, mientras que las definiciones diagnósticas que permiten incluir cuadros breves y más síntomas del estado de ánimo (mejor pronóstico) muestran un riesgo equivalente para ambos sexos (1).

Los factores que predicen el curso y el pronóstico se desconocen en gran parte, por lo que éstos no se pueden predecir de manera fiable. El curso parece ser favorable en alrededor del 20% de los sujetos con EQZ, y un pequeño número de individuos se recupera por completo. Sin embargo, la mayoría de los individuos con esquizofrenia sigue requiriendo apoyo para su vida diaria, y muchos permanecen crónicamente enfermos, con exacerbaciones y remisiones de los síntomas activos, mientras que otros sufren una evolución de deterioro progresivo. Alrededor del 5%, de los individuos con EQZ fallece por suicidio, aproximadamente el 20% presenta algún intento autolítico y muchos más tienen ideación suicida significativa. Este comportamiento a veces responde a alucinaciones que ordenan hacerse daño a uno mismo o a otros. El riesgo de suicidio se mantiene alto a lo largo de toda la vida en ambos sexos, aunque podría ser especialmente elevado en los varones jóvenes con consumo concomitante de sustancias de abuso. Otros factores de riesgo son los síntomas depresivos o los sentimientos de desesperanza, la situación de desempleo y el período posterior a un episodio psicótico o a un alta hospitalaria.

Los síntomas psicóticos tienden a disminuir a lo largo de la vida, quizás en relación con la reducción normal de la actividad dopaminérgica asociada a la edad. Los déficits cognitivos que se asocian a la enfermedad pueden no mejorar a lo largo del curso de la misma. Los síntomas negativos están más estrechamente ligados al pronóstico que los síntomas positivos y tienden a ser los más persistentes (1).

La prevalencia de la EQZ a lo largo de la vida parece ser aproximadamente del 0,3 al 0,7%, aunque se han comunicado variaciones según la raza y el grupo étnico, según el país y según el origen geográfico en los inmigrantes e hijos de inmigrantes. En España, se estima que el 3% de las personas experimentan algún episodio psicótico a lo largo de su vida, y la forma de psicosis más característica, la EQZ, presenta una incidencia anual de 1 por 10000 habitantes y una prevalencia cercana al 1% de la población (2). Otros estudios de estimación y teniendo en cuenta incidencia/mortalidad,

proponen cifras de incidencia media estimada de 3,0 por cada 1000 varones y año, y levemente más baja para el sexo femenino (2,86 por cada 1000 mujeres y año) (3).

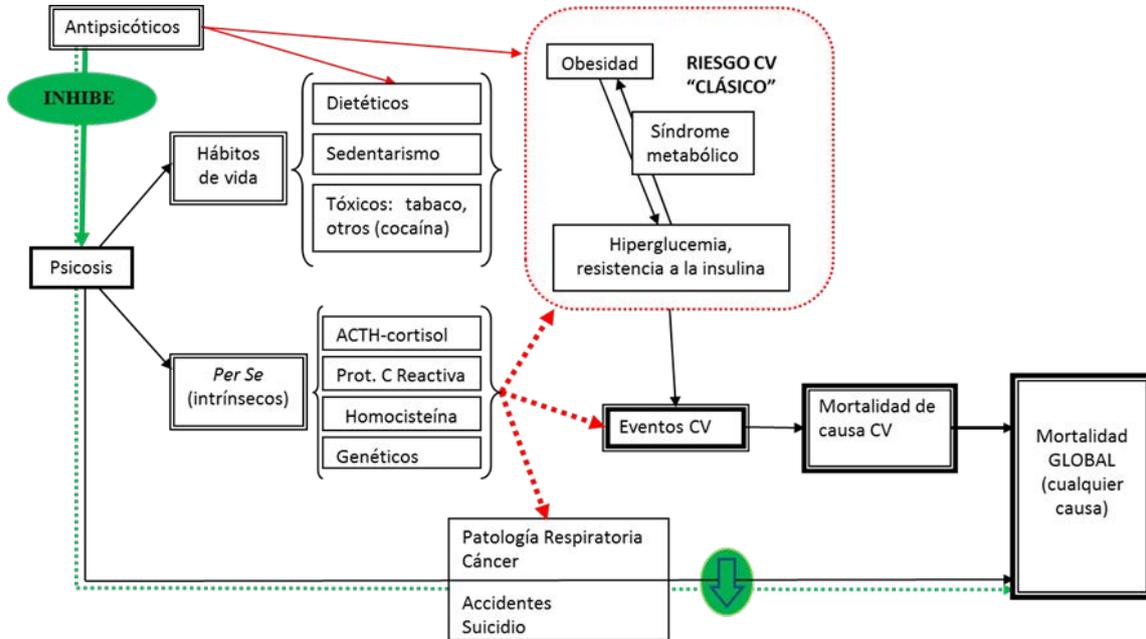
## **I.2. Mortalidad cardiovascular en personas con esquizofrenia**

La esperanza de vida en los pacientes afectos de EQZ es aproximadamente un 20% inferior a la de la población general: 61 vs 76 años (en hombres 57 vs 72 años, en mujeres: 65 vs 80 años) (4). Algunos autores han analizado cohortes nórdicas y señalan que la disminución en la esperanza de vida se sitúa entre 11 y 25 años (5,6). La mortalidad es, consecuentemente, de 2 a 3 veces más alta en EQZ que en población general (7,8).

Este exceso de mortalidad en personas con EQZ (y trastornos similares) se atribuye tanto a causas no naturales (suicidios, accidentes) como a causas prevenibles: neoplasias, enfermedad respiratoria y enfermedad o evento cardiovascular (ECV). Sin embargo la mortalidad por enfermedades físicas prevenibles es diez veces más frecuente que el suicidio (9). En concreto la mortalidad cardiovascular (CV) se presenta con el doble o triple de riesgo en la población con patología EQZ y su espectro (6,10). En esta población es la primera causa específica de muerte, representando cerca del 25% de la mortalidad total (11) .

Son varios los factores que se postulan como desencadenantes: hábitos de vida poco saludables, iatrogenia por fármacos antipsicóticos, factores propios de la psicosis y un manejo clínico discriminatorio en cuanto a sus problemas de salud física (figura 1). Probablemente todos tienen un papel en el exceso de mortalidad, pero es difícil evaluar el peso específico de cada uno de ellos e incluso determinar si realmente contribuyen, como en el caso del tratamiento con fármacos antipsicóticos (TAP) (12) . Por ejemplo, estos fármacos tienen efectos secundarios que se relacionan con el síndrome metabólico y el riesgo cardiovascular (RCV) “clásico”, pero quizá al controlar la patología psicótica inhiben factores intrínsecos de la misma que podrían causar ECV, ya que el TAP ha demostrado disminuir la mortalidad global en EQZ (13). En este punto, es conveniente profundizar en la literatura disponible sobre la implicación de los distintos factores etiológicos.

**Figura 1.** Etiología del exceso de mortalidad en pacientes con psicosis. (12). ACTH: hormona adrenocorticotropa, CV: cardiovascular, Prot: proteína.



### I.3. Esquizofrenia y estilos de vida

Tradicionalmente, los pacientes con psicosis presentan más frecuentemente peores estilos de vida que la población general. La relación de la EQZ con el sedentarismo y la poca actividad física, los malos hábitos dietéticos y los hábitos tóxicos ha sido descrita de manera profusa (4,14). Esta dificultad para conseguir un adecuado autocuidado y un adecuado acercamiento a los servicios sanitarios repercute de forma trascendental en su salud física.

En cuanto al tabaquismo, hace ya varias décadas que se ha relacionado con las enfermedades mentales y en particular con la EQZ (14,15). De hecho, aún está por determinar si el tabaquismo habitual previo es un desencadenante de psicosis, ya que parece relacionado con un aumento del riesgo de padecer una enfermedad psicótica y un inicio más temprano de la misma (16). Más adelante comentaremos la interacción entre el tabaquismo y la terapia farmacológica neuroléptica.

## *- Introducción -*

En cuanto a la actividad física, se cree que la tendencia al sedentarismo podría estar presente incluso antes del inicio de la psicosis, igual que la dieta rica en grasas saturadas y pobre en fibra (17). Varios estudios permiten objetivar esta tendencia tanto en pacientes con EQZ crónica (18) como en aquellos con psicosis de reciente diagnóstico (19) (aunque en este caso el desempleo pudo comportarse como un factor de confusión). La alimentación con abundante grasa saturada y “comida rápida” parece predominar en este colectivo, en detrimento de la ingesta de fruta y verdura.

En general la población con EQZ muestra un menor interés en el autocuidado, que no sólo se traduce en unos hábitos de vida insalubres, sino también en un limitado acceso y utilización de los servicios de salud (20). Como veremos más adelante, esta disparidad puede tener un origen bidireccional (21). En este sentido, los pacientes con EQZ son también víctimas de discriminación e inequidad en cuanto a atención sanitaria. Todo ello lo cual potenciaría su estigmatización social. En todo caso, esta actitud reticente que podemos englobar como “estilo de vida” es clave, ya que contribuye a retrasar el adecuado manejo de factores de riesgo cardiovascular (FRCV) incipientes e incluso de ECV agudos que puedan desarrollarse (4,22).

### **I.4. Psicosis como causa de vulnerabilidad cardiovascular**

El trastorno psicótico podría comportar una vulnerabilidad intrínseca, postulándose como etiología independiente de ECV: es decir, no explicable por estilos de vida, por otros FRCV “clásicos”, por iatrogenia por TAP o por inadecuado manejo sanitario. Sin profundizar en factores genéticos que podrían correlacionar la EQZ con otras enfermedades somáticas como la diabetes mellitus (DM) (23–25) repasaremos algunos marcadores de carácter clínico que podrían intervenir en la fisiopatología, como es el caso de la homocisteína plasmática, que ha sido relacionada con el riesgo cerebrovascular. Parece que podría estar más elevada en pacientes con psicosis: algunos estudios (24,26–28) observaron que los varones jóvenes con EQZ presentaban cifras elevadas respecto al grupo control, descartando la dieta o el tabaquismo como únicas causas. Nos centraremos en un parámetro más comúnmente utilizado en la práctica diaria, como es la proteína C reactiva.

#### **I.4.1. Marcadores inflamatorios: la PCR**

La proteína C reactiva (PCR) está implicada con los procesos inflamatorios crónicos. Los niveles en plasma de PCR de la población general han sido relacionados mediante decenas de loci genómicos con el síndrome metabólico y la respuesta inmune, aunque no hubo asociación estadística con la enfermedad coronaria (29). En pacientes con psicosis no afectiva se observó que la PCR estaba aumentada en la ECV y en pacientes con alto RCV estimado a 10 años (30). Un meta-análisis concluyó que la PCR se relaciona clínicamente con la EQZ, pero también con las alteraciones metabólicas, la obesidad y el tabaquismo, aconsejando su uso pronóstico en EQZ pero cuestionando su causalidad (31). A favor de que la PCR formase parte de la patogenia de la EQZ tenemos un reciente estudio de cohortes prospectivo en el que los pacientes con niveles elevados de PCR obtuvieron un riesgo de 6 a 11 veces aumentado de sufrir EQZ tardía o muy tardía (32). Esta causalidad podría establecerse, según el mismo estudio observacional, en el trastorno bipolar de aparición tardía (33).

Aunque alertando de la presencia de factores de confusión (tabaco, otros FRCV clásicos y todos los del síndrome metabólico, o el tratamiento con estatinas), un estudio de casos y controles obtuvo resultados similares, tanto en EQZ como en trastorno bipolar, planteando también una misma patogenia inflamatoria (34). En esta línea acaba de publicarse un enorme estudio longitudinal finlandés que relaciona directamente los niveles de PCR sérica en millares de adolescentes sanos con la aparición de EQZ o psicosis no afectiva en un centenar de ellos (35): aunque con cautela por el escaso número de diagnósticos, postulan un papel potencialmente importante de la inflamación en la patogénesis de la EQZ. De confirmarse, una terapia con fármacos antiinflamatorios sería útil a nivel preventivo (36).

En un reciente meta-análisis clínico que comparó EQZ vs sujetos sanos, los niveles de PCR se encontraron elevados en personas con EQZ de inicio, sin variación durante el curso de la enfermedad ni tras el inicio del TAP (fuesen antipsicóticos típicos o atípicos), añadiendo evidencia a favor de la hipótesis inflamatoria de la EQZ. Además de su asociación con EQZ, los niveles de PCR también se asociaron linealmente con la gravedad de los síntomas positivos y con el IMC, por lo que sugieren esclarecer si existe una relación causal entre los niveles más altos de PCR y el desarrollo de EQZ y/o

el agravamiento de síntomas psicóticos, o si bien son únicamente un marcador de inflamación sistémica (37).

Una relación clínica cronológica no es suficiente para demostrar esa causalidad: la PCR puede verse elevada por muchas circunstancias concomitantes (factores de confusión) o por los propios pródromos de la patología psiquiátrica (causalidad inversa). En este sentido, un estudio basado en variables genéticas afirmó que los niveles genéticamente elevados de PCR son, sorprendentemente, un factor protector para la aparición de la EQZ (no así para el trastorno bipolar) (38). Por ello estos autores defienden la hipótesis de que la PCR elevada sea un sub-producto de la patogenia de EQZ que contribuya a (pero no cause) sus manifestaciones clínicas. Incluso plantean que los estudios observacionales estén sesgados y la relación sea de causalidad inversa. En todo caso, los antagónicos resultados en EQZ y en trastorno bipolar ponen de manifiesto peculiaridades respecto a su patogenia.

Debemos esperar a la aparición de nuevos trabajos que esclarezcan esta compleja relación, ya que por ahora tenemos estos recientes estudios de calidad cuyas conclusiones proponen hipótesis contrarias.

#### **I.4.2. Marcadores metabólicos: metabolismo de los carbohidratos**

Algunos expertos han defendido que la EQZ debe definirse como enfermedad sistémica (39,40) ya que presenta una afectación neuro-psiquiátrica global (no sólo síntomas de psicosis) y unas manifestaciones somáticas inherentes, por lo que muchas de las comorbilidades físicas (como la alteración del metabolismo de los carbohidratos) deberían considerarse manifestaciones de la misma EQZ. Se basan en estudios que evalúan la respuesta al test de sobrecarga oral de glucosa en pacientes con psicosis no afectiva de debut que aún no han comenzado tratamiento con neurolépticos. La tolerancia a la glucosa parece estar alterada con más frecuencia en la psicosis de inicio aún “libre de fármacos” con respecto a la población general (41), no pudiendo explicarse por hábitos dietéticos o tóxicos ni factores socioeconómicos. En otro trabajo de diseño similar (42), los autores observaron no sólo peor tolerancia a la glucosa sino también elevación de interleukina-6 (no explicable por sexo, edad, tabaquismo, índice de masa corporal o factores socioeconómicos). Respecto a la hiperglucemia basal, un

grupo de pacientes hospitalizados por primer episodio de EQZ (libres de tratamiento) presentó mayor hiperglucemia e hiperinsulinemia en ayunas y resistencia a la insulina en comparación con sujetos sanos (apareando por sexo, edad, estilo de vida y antropometría) (43).

Sin embargo, sí parece que los hábitos dietéticos insalubres y el sedentarismo podrían estar establecidos antes del comienzo de la clínica psicótica (44). En contraposición (45), en una población rural de la India se observó que los pacientes con EQZ crónica sin tratamiento presentan menor índice de masa corporal (IMC) y menor prevalencia de síndrome metabólico que un grupo de control. En todo caso, varias peculiaridades comprometen su validez externa y extrapolación a nuestro medio: el estilo de vida dista de ser sedentario, la dieta es básicamente vegetariana, la región es económicamente deprimida sobre todo para los pacientes con problemas de salud mental y para sus familias (aumentando el riesgo de malnutrición).

Actualmente sigue abierto el debate. En 2013 fueron publicados dos importantes meta-análisis de índole clínico. Uno de ellos comparó tres grupos de pacientes con EQZ (los que sufrían un primer episodio, los crónicos no-medicados y los crónicos medicados con TAP) entre ellos y con población general sin esta enfermedad. Todos los grupos de EQZ tuvieron con mayor frecuencia todos los FRCV, aunque comparando entre sólo EQZ, la DM y la HTA se encontró por igual en los pacientes sin medicación que en aquéllos medicados (siendo la dislipemia, la obesidad y el síndrome metabólico más frecuentes en el grupo de EQZ con TAP) (46).

El otro meta-análisis se realizó comparando sólo a pacientes EQZ dividiendo en los tres grupos: el RCV fue menor en los pacientes sin tratamiento que sufrían un primer episodio, y en concreto fue menor el riesgo de prediabetes y DM en primer episodio y aun menor en no-medicados (47). De estos trabajos se deduce que la EQZ podría relacionarse desde su inicio con algunas alteraciones metabólicas que, en un grado aún sin concretar, pueden verse potenciadas por el efecto del TAP.

### **I.4.3. Marcadores hormonales: el cortisol**

Otro campo de estudio muy relacionado es el eje hipotalámico-pituitario-adrenal y el nivel de cortisol. La hiper-cortisolemia está relacionada con el acúmulo de grasa abdominal y con la alteración del metabolismo de los hidratos de carbono. Desde hace décadas se estudia la respuesta a estrés metabólico agudo: parece alterada en pacientes con EQZ (48). No sabemos si dicha afectación se acentúa o se atenúa por los neurolépticos, ya que los pacientes con psicosis libre de tratamiento (43) presentaron niveles más altos de cortisol en plasma, pero el estudio se había realizado durante un episodio psicótico agudo con hospitalización. Por ello, no es representativo de valores basales, a no ser que el paciente presente frecuentes agudizaciones o permanezca largos periodos en estado de hiper-alerta. Precisamente evitar esta evolución es el objetivo del tratamiento con neurolépticos. Kaneda et al. (49) observaron altos niveles de ACTH en los pacientes EQZ crónicos con altas dosis de neurolépticos, pero aquéllos con bajas dosis presentaron valores similares al grupo de sanos; y el cortisol fue similar en los tres grupos. Por tanto, la propia patología psicótica podría correlacionarse con un estrés que altera el eje adrenal, pero no tenemos suficientes datos para deducir el papel de los fármacos. Podrían requerirse mayores dosis por peor control clínico, o podrían estimular el eje por sí mismos.

En cualquier caso, y aunque estemos aun al principio de un largo camino de investigación básica y clínica en este campo, parece que en el futuro los biomarcadores (inflamatorios, metabólicos y hormonales) podrían ser de utilidad clínica para el manejo de los pacientes con EQZ (50), estén o no relacionados con la enfermedad a través de su patogenia.

### **I.5. Psicosis, síndrome metabólico y riesgo cardiovascular estimado**

El síndrome metabólico (inicialmente denominado “síndrome X”) se define por la coexistencia de obesidad abdominal, hipertensión arterial (HTA), alteración del metabolismo de glúcidos (hiperglucemia) y de lípidos (ya sean triglicéridos o colesterol-

*- Introducción -*

HDL). La asociación fue descrita en 1988 por primera vez (51) y actualmente se considera diagnóstico cumplir al menos tres criterios de los cinco citados (52,53).

La obesidad, en una compleja relación en la que se comporta como causa y/o efecto, está asociada con alteraciones de la sensibilidad a la insulina, del metabolismo lipídico y de la presión arterial (54). Sin embargo no hay que olvidar el fenómeno que se ha descrito en la literatura como “la paradoja de la obesidad” (55,56). Este concepto se basa en el hecho de que de forma aislada, la obesidad no extrema se comporta en algunos grupos de edad como un factor cardio-protector que aumenta la esperanza de vida, tal vez porque el índice de masa corporal no se correlaciona con la proporción entre tejido magro y tejido adiposo (57).

Más allá de los desencadenantes o agravantes (posteriormente hablaremos de la iatrogenia causada por los fármacos antipsicóticos), parece demostrado que los llamados FRCV modificables “clásicos” (tabaquismo, dislipemia, DM, HTA) son más frecuentes en la patología psicótica (58) (tabla 1). De todos modos, estos problemas pueden no siempre estar diagnosticados o registrados, como apuntaron dos estudios transversales realizados en distintas poblaciones (59,60).

**Tabla 1.** Factores de riesgo cardiovascular (FRCV) en pacientes con esquizofrenia o trastorno bipolar: prevalencia estimada en porcentaje (%) y riesgo relativo (RR) sobre población general. Adaptada de Correll (58).

<u>FRCV modificables</u>	<u>Prevalencia estimada, % (RR sobre población general)</u>	
	<u>Esquizofrenia</u>	<u>Trastorno Bipolar</u>
Obesidad	45-55 (1.5-2)	21-49 (1-2)
Tabaquismo	50-80 (2-3)	54-68 (2-3)
Diabetes	10-15 (2)	8-17 (1.5-2)
Hipertensión	19-58 (2-3)	35-61 (2-3)
Dislipemia	25-69 ( $\leq 5$ )	23-38 ( $\leq 3$ )
Síndrome metabólico	37-63 (2-3)	30-49 (1.5-2)

## *- Introducción -*

Encontramos multitud de estudios en los que la EQZ se estudia sin evaluar el papel de los fármacos, dando por hecho un indudable riesgo-beneficio favorable de la terapia neuroléptica. El ensayo clínico estadounidense CATIE(61) con pacientes con EQZ y TAP a nivel ambulatorio en centros de salud mental, permitió evaluar la prevalencia de síndrome metabólico(62): se asoció en mayor frecuencia con el sexo femenino, la raza blanca en varones y la edad. En comparación con el estudio NHANES III (también estadounidense pero de población general), la población del CATIE presenta un significativo aumento de prevalencia del síndrome en todos los rangos de edad excepto de los 50 a los 59 años, en ambos sexos, e incluso tras ajustar por IMC (más aumentado en mujeres). Sin embargo, las prevalencias de hiperglucemia y/o DM fueron similares en ambos grupos.

En España encontramos el estudio RICAVA (60) sobre FRCV en pacientes con EQZ y antipsicóticos atípicos que ingresaron en las unidades hospitalarias de corta estancia, quizá cabe destacar el CLAMORS (63) por su ámbito extra-hospitalario. El CLAMORS es un estudio multicéntrico transversal sobre 1452 pacientes con EQZ en tratamiento neuroléptico oral con fármaco único, reclutados en servicios ambulatorios de salud mental. Los resultados demostraron una mayor prevalencia del síndrome metabólico (respecto a la población no psicótica ajustando por edad), y un diagnóstico de éste a edades significativamente más tempranas (10-15 años antes) que en la población no psicótica. Como en estudios de otros países, esto supuso una mayor puntuación en las escalas de estimación del RCV (Framingham o SCORE).

Es importante hacer un inciso: tanto la función de Framingham (64) (que predice el riesgo de ECV coronaria, realizado en población estadounidense) como la evaluación SCORE (65) (que predice la mortalidad de causa CV coronaria o cerebrovascular, realizado en población europea) están hechas basadas en población general. No se especifica la prevalencia de psicosis u otras enfermedades psiquiátricas en la muestra que sirvió para la confección de estas escalas de RCV. Y aún más: fueron publicadas hace más de dos décadas, es decir, antes de que saltara la alarma acerca del déficit de atención sanitaria a la salud física de la población con trastorno mental grave (66). La proporción de pacientes psiquiátricos incluidos presumiblemente podría ser inferior a la

presente actualmente en población general, restando fiabilidad para pacientes con enfermedad mental.

Es posible que los pacientes con un primer episodio de psicosis no presenten RCV teórico aumentado según estas escalas (67). En el primer año de tratamiento parecen presentar un pequeño pero significativo aumento del riesgo, aunque dentro de la categoría de “rango bajo” de RCV a 10 años (<10%) (68).

No obstante, estas escalas han requerido modificaciones por motivos geográficos. Así, la función de Framingham sobreestima el RCV en población europea (69). Igual que en otros países, en España ha sido ya calibrada con población catalana (70) y validada con éxito (71). Teniendo en cuenta todo lo anterior, no es de extrañar que se estén calculando las primeras calibraciones de la escala de Framingham según la exposición a distintos antipsicóticos (72) o directamente basada en cohortes de EQZ y trastorno bipolar como en el caso de los modelos PRIMROSE (73). No parece que las herramientas de estimación de RCV en población general sean sensibles para los pacientes con enfermedad mental grave (74). Por ello, nos interesa la bibliografía que directamente estudia la aparición de ECV en personas que sufren alguna patología psicótica.

## **I.6. Psicosis: morbilidad y mortalidad cardiovascular**

La prevalencia de coronariopatía (incluyendo infarto agudo de miocardio [IAM]) o accidente isquémico transitorio cerebral podría no ser más frecuente en EQZ y en otras psicosis según algunos estudios, aunque la enfermedad coronaria incide de forma más precoz y el ictus sí parece predominar en estos pacientes (75,76). Otras cohortes de EQZ sí obtuvieron una mayor ratio de ECV en general (77) y de IAM en mujeres y en jóvenes (78) respecto a población general; de igual modo que un meta-análisis de trece cohortes en el que hubo mayor aparición de ictus y ECV global y sólo una tendencia para coronariopatía (79). Los análisis estaban ajustados por varias variables, pero encontramos como limitación el no evaluar la posible influencia de los fármacos ni la del tabaquismo.

Diversos estudios avalan la aumentada mortalidad CV en psicosis: desde aquellos realizados con pacientes cuya psicosis requiere hospitalización (80) hasta otros dirigidos desde bases de datos de atención primaria (81) o series de autopsias (11).

En cuanto a las causas específicas, se ha observado mayor riesgo de ictus letal en mujeres, y de accidente coronario letal en varones (82). Según otros análisis, la mortalidad CV es mayor independientemente del sexo: por ictus se mantuvo elevada para todos los rangos de edad, y por enfermedad coronaria letal es unas tres veces mayor en el grupo de edad de 18 a 49 años, y casi el doble en el de 50 a 75 años (80). Los peores resultados estrechando rangos y en los primeros años tras el diagnóstico de EQZ, son los observados en la franja de edad de los 18 a los 25 años (83).

El estudio de cohortes de “Veterans Affairs” (realizado en Estados Unidos con pacientes ambulatorios) (84) describió la mortalidad CV durante 8 años de seguimiento. Tras ajustar por variables sociodemográficas, clínicas y comportamentales, la esquizofrenia y otras psicosis se mantuvieron como factores de riesgo. Los diagnósticos de DM, HTA y demencia también se mostraron como FRCV independientes tras el ajuste. No se evaluó la obesidad. Entre las variables relacionadas con los estilos de vida, tabaquismo y escasa actividad física resultaron asimismo determinantes. Curiosamente, la dislipemia y el diagnóstico de patología cerebrovascular resultaron factores protectores. Es importante tener en cuenta la edad avanzada de toda la muestra estudiada, y que posteriormente realizaron otros análisis en los cuales el impacto de la EQZ en la mortalidad no fue tan sustancial (85).

## **I.7. Prevención secundaria de la enfermedad cardiovascular en pacientes con psicosis**

En los apartados previos hemos hablado de la prevención primaria CV (manejo y control de los FRCV antes de la futura ECV) y de la aparición de la ECV letal y no letal. Ahora abordaremos un paso intermedio, el paso posterior a la aparición de una ECV no letal: la prevención secundaria es el conjunto de medidas encaminadas a disminuir la progresión de la ECV incluso desde los estadios iniciales asintomáticos,

## *- Introducción -*

con el objetivo de prolongar y mejorar la calidad de vida de los individuos con patología CV. Anteriormente los aspectos de rehabilitación se incluían en la prevención terciaria, pero hoy en día se incluiría todo en la prevención secundaria (86).

En algunos estudios que evalúan el riesgo de mortalidad tras sufrir un ECV, los autores se cuestionan si el manejo es el mismo para pacientes con y sin EQZ (u otras psicosis).

Un estudio estadounidense de población mayor de 65 años hospitalizada a raíz de un primer IAM (n= 88.241) describe la mortalidad al año del evento (87). Su análisis ajustado (FRCV y cinco criterios de calidad del control post-IAM) indica que ni la esquizofrenia (HR 1,23; IC95% 0,86-1,60) ni la psicosis afectiva (HR 1,05; IC95%, 0,87-1,23) deben ser consideradas pronósticas de mortalidad precoz tras IAM. Concluyen que debemos potenciar el mismo manejo en estos pacientes que en la población general, pero el diseño sugiere que quizá la edad suponga un sesgo de supervivencia: es decir, que no lo podemos extrapolar a pacientes psicóticos más jóvenes.

Este estudio, junto a otros también de ámbito hospitalario y/o con base poblacional (88,89) aunque con más amplios rangos de edad y a más largo término, está incluido en una revisión sistemática (90). En ella, se deduce de manera indirecta que la calidad de la atención médica proporcionada a las personas con enfermedades cardíacas y EQZ es con frecuencia sub-óptima y puede estar relacionada con un exceso de mortalidad evitable. En esta misma línea observamos una probable atención deficiente en los pacientes con enfermedad mental grave y ECV establecida basándonos en un estudio poblacional británico (91).

Más recientemente se ha publicado una cohorte nacional en la que la mortalidad al mes y al año de sufrir un IAM fue mayor en EQZ y en trastorno bipolar, a pesar de un cuidadoso ajuste por posibles factores de confusión, entre ellos el TAP (92).

## **I.8. Fármacos antipsicóticos y síndrome metabólico**

De manera prácticamente coetánea al concepto de síndrome metabólico, el uso de los fármacos antipsicóticos “atípicos” o “de segunda generación” se extendió ampliamente gracias a que provocan extrapiramidalismo con menor frecuencia (93,94) y a que tienen un perfil de eficacia similar e incluso mejor que los neurolépticos típicos (95). Pero pronto comenzaron a describirse los efectos secundarios metabólicos, en relación con la obesidad.

Se ha establecido que los fármacos neurolépticos desencadenan ganancia ponderal desde los primeros meses de tratamiento (y en realidad este efecto se ha estudiado principalmente a corto plazo), destacando en este sentido los antipsicóticos atípicos olanzapina y clozapina (96,97). Como mecanismos patogénicos de esta obesidad de predominio central (pues se produce con redistribución de la masa corporal) se postulan la alteración del apetito y de la saciedad (con ganancia de masa adiposa) por la potenciación de la actividad simpática y la acción de estos fármacos sobre el metabolismo de los hidratos de carbono (en la sensibilidad a la insulina) (98–101). Estos mecanismos explicarían un mayor RCV teórico entre los pacientes obesos con enfermedad mental grave que entre aquellos pacientes obesos sin ella (102).

En la práctica, algunos estudios sugieren que este efecto iatrogénico se traduce en una incidencia aumentada de DM (103,104) y de dislipemia (105,106). No siempre la conclusión es que los fármacos atípicos tengan un perfil más peligroso respecto a los típicos (107,108) sobre todo si no se incluyen olanzapina y clozapina (109,110). Concretamente la clozapina ha sido relacionada con la disminución del péptido similar al glucagón tipo 1 (GLP-1) pudiendo ser beneficioso tratar con metformina a aquellos pacientes con clozapina (111). Podría no haber diferencias metabólicas entre típicos y atípicos por esta heterogeneidad del grupo de atípicos (112). Por otra parte, la HTA podría ser más frecuente en la terapia con antipsicóticos típicos (113).

En la práctica clínica es difícil discernir si el TAP es más o menos responsable del mayor RCV que la propia patología mental y sus circunstancias antedichas (estilos de vida, predisposición intrínseca y manejo sanitario). Son fármacos habitualmente prescritos desde el inicio sintomatológico o diagnóstico de una enfermedad mental

grave, por lo que el desarrollo de la patología es paralelo al incremento de dosis recibida de neurolépticos.

En contraposición a las citadas en el epígrafe 4: EQZ como causa de vulnerabilidad CV, otras publicaciones atribuyen a los fármacos todo el peso del aumento del RCV en estas personas. Una revisión sistemática descartó diferencias en el RCV esperado (basado en el peso corporal y el perfil metabólico) entre pacientes con un primer episodio de psicosis y controles sanos (114). Otro estudio (115) observó en su inicio una similar prevalencia de síndrome metabólico (aunque no de cada criterio individualmente) en pacientes con psicosis de debut sin tratamiento (o escasa exposición) al compararlos con población general, y empeoramiento del perfil metabólico conforme aumenta la exposición a neurolépticos.

Así mismo, un reciente meta-análisis comparó tres grupos de pacientes con psicosis: EQZ crónica medicada, sin medicar y primer episodio (con inicio de tratamiento), y observa que todos los diagnósticos del síndrome metabólico y tabaquismo (y por ende el RCV estimado) fueron significativamente más comunes entre pacientes crónicos que reciben tratamiento (47). Sin embargo, hemos de ser críticos con la selección de artículos analizados por dicha publicación, pues varios de los que hemos revisado (41–44) no constan en este meta-análisis y otros que sugieren escasa validez externa (45) sí han sido incluidos, lo que podría generar un resultado sesgado.

Posteriormente este mismo equipo realizó otro meta-análisis comparando estos tres mismos grupos con población general, descubriendo que los pacientes crónicos medicados presentaban los FRCV en mayor proporción que la población general, aunque no tuvieron mayor prevalencia de DM ni de HTA que los pacientes sin medicar o en un primer episodio (46). Estos resultados discordantes junto a las limitaciones del trabajo (heterogeneidad, escasos estudios de pacientes sin medicar, no ajustes por dosis ni tipo de TAP, etc.) impiden aseverar conclusiones irrevocables respecto al peso del TAP en el RCV aumentado.

Pero el riesgo no sólo es metabólico: el tabaquismo en sí mismo podría también verse afectado por los fármacos. Hace décadas se comparó entre pacientes con EQZ a fumadores vs no fumadores y la conclusión fue que el tabaquismo se asociaba con un

fenotipo varón joven que requería mayores dosis de antipsicóticos (típicos) y peor evolución de la enfermedad aunque menos extrapiramidalismo (116). También hay estudios que relacionan el tabaquismo con la aceleración del metabolismo de antipsicóticos de segunda generación, lo que hace requerir dosis más altas de éstos (117). Sin embargo, un meta-análisis encontró una asociación entre el tabaquismo y la incidencia (global y temprana) de psicosis. Por tanto, previa e independientemente de la prescripción del TAP (16), si bien parece ser que el inicio del tratamiento podría desencadenar el hábito tabáquico en pacientes previamente no fumadores (68).

### **I.9. Morbilidad y mortalidad cardiovascular atribuible a los fármacos antipsicóticos**

En cuanto al papel real de los fármacos en la aparición de ECV y su mortalidad asociada, existe abundante bibliografía aunque con resultados y conclusiones divergentes.

Muchos artículos establecen una probable relación entre los fármacos neurolépticos y el riesgo directo de accidente cerebrovascular (118,119), principalmente en un corto plazo (semanas) tras el inicio del TAP (120). Resulta trascendente la presencia de otros factores como la edad y el deterioro cognitivo: los trabajos citados se centran en pacientes geriátricos y/o con demencia, y no todos los trabajos reflejan esta relación (121).

En lo referente a enfermedad coronaria, un estudio descartó diferencias entre seguir o no tratamiento con antipsicóticos para la incidencia de un primer IAM que requiriese hospitalización (122). Asimismo, una revisión publicada en 2011 concluyó que no se podía establecer relación entre los neurolépticos y la aparición de IAM (123) aunque en 2014 sí se observó que recibir TAP (aun sólo durante unas semanas) se asociaba con riesgo de IAM (124). Unos meses después se publicó otro estudio de casos y controles (78) en el que el TAP durante los dos meses previos a un IAM se relacionó con éste, pero sólo en pacientes con EQZ y no con trastorno bipolar (por lo que el TAP no sería un factor de riesgo independiente).

## *- Introducción -*

De nuevo encontramos varios estudios sobre población geriátrica que recibe antipsicóticos: algunos concluyen que no suponen un riesgo añadido de ECV en general (125) e incluso asocian estos fármacos con el descenso de hospitalización por síndrome coronario agudo (126). A pesar del posible peor perfil metabólico de los fármacos atípicos, la mortalidad por IAM en mayores de 65 años fue mayor en pacientes con TAP típicos (127).

En pacientes jóvenes (de 18 a 65 años) no hubo diferencias entre olanzapina, risperidona y quetiapina en cuanto a incidencia de ECV (combinando mortalidad CV) durante el primer año tras comenzar el tratamiento (128), aunque no se comparó con pacientes sin TAP. Un estudio taiwanés con pacientes de 18 a 65 años y con un diseño de casos y controles anidado, obtuvo un riesgo de IAM mayor en pacientes con EQZ que iniciaron haloperidol, clorpromazina y aripiprazol, sobre todo en el primer mes de TAP (129).

Los estudios de pacientes con EQZ son muy heterogéneos en cuanto a evaluar la relación de los tratamientos antipsicóticos con la mortalidad. En un estudio poblacional el riesgo de mortalidad global y CV (aunque no la coronariopatía) fue en pacientes psiquiátricos sin TAP mayor que en población no-psiquiátrica, pero en pacientes con TAP mayor que en ambos grupos (130). Parece claro que aumentan la mortalidad CV (siendo inconsistente la diferencia entre primera y segunda generación, por escaso tiempo de seguimiento), pero podrían disminuir la mortalidad global (131,132). En la misma línea llama la atención como el uso prolongado de clozapina, tan denostada por sus efectos adversos sobre los FRCV, obtiene el menor riesgo de mortalidad total (13).

De hecho, valorando por grupo, parece que la mortalidad CV podría ser mayor en la población tratada con neurolépticos típicos respecto a la que recibe neurolépticos atípicos (130). Ambas familias tienen efecto lineal dosis-dependiente. El grupo de pacientes psicóticos no-medicados también presentan mayor mortalidad CV y global que el grupo de controles sanos (80,130). De forma concordante, el número de antipsicóticos con los que es tratado un paciente parece relacionarse con el riesgo de ECV, aunque no queda clarificado si se debe a los fármacos o a la propia enfermedad mental (133).

## **I.10. El manejo del riesgo cardiovascular en los pacientes con enfermedad mental**

Durante la última década, las primeras guías clínicas específicas para el manejo del RCV de los pacientes con trastornos psicóticos han comenzado a desarrollarse en países como Suecia (134). También en nuestro entorno figuran recomendaciones oficiales, como el consenso de las Sociedades Españolas de Psiquiatría y Psiquiatría Biológica (135) o el consenso de la Asociación Europea de Psiquiatría (136).

Aunque describen la incertidumbre en cuanto al peso de cada factor etiológico implicado, todas las guías concuerdan en que la población con EQZ y/o con TAP debe ser considerada de alto RCV. Todas estas publicaciones han determinado la puesta en marcha de estrategias concretas (137), si bien la efectividad de éstas no ha quedado bien demostrada (138). La emergente puesta en práctica de estas recomendaciones está obstaculizada por las características propias de este tipo de pacientes (21). Así, son habituales las descompensaciones secundarias a una mala adherencia al tratamiento y seguimiento. Por otra parte, cabe destacar la relación médico-paciente todavía hoy está condicionada por la ocasional aversión del profesional hacia el paciente psicótico que no es un paciente “fácil”. Más aún si tenemos en cuenta la idiosincrasia de la atención primaria (con una gran presión asistencial en nuestro ámbito) o de la atención especializada psiquiátrica (tradicionalmente muy alejada de los problemas de salud física).

En este escenario, donde no está determinado a quién compete el cribado de FRCV de estos pacientes, dicha actividad preventiva podría haber caído en el olvido (59). Aunque no toda la bibliografía concluye en que haya escaso cribado de FRCV (139), estas condiciones explicarían el infra-diagnóstico e infra-tratamiento de enfermedades orgánicas que se evidencia aun actualmente en estos pacientes con EQZ (84,87-89,140).

Es por ello que la realización de estudios en el ámbito de la atención primaria (donde en buena parte tendría lugar el control de las enfermedades somáticas de las personas psicóticas) está justificada. La realización de estudios desde nuevas perspectivas, y el desarrollo concienzudo de estrategias multidisciplinares sobre los

resultados obtenidos en poblaciones concretas podrían ser la clave para mejorar la morbi-mortalidad de la población con psicosis y en tratamiento antipsicótico (21).

### **I.11. Resumen de la introducción**

A modo de resumen, existen varios condicionantes que podrían contribuir a aumentar el exceso de morbi-mortalidad CV en las personas que sufren trastornos psicóticos:

- Comportamentales (hábitos tóxicos y dietéticos insanos, y sedentarismo).
- Vulnerabilidad intrínseca de la psicosis (por factores genéticos, inflamatorios, hormonales).
- Iatrogenia de los fármacos antipsicóticos (que podrían potenciar pero también inhibir ciertos factores de los puntos anteriores).
- Deficiente manejo sanitario de la salud física de estas personas (infra-prevención, infra-diagnóstico e infra-tratamiento de la patología CV).

Por ello, debemos por un lado ser cautelosos a la hora de estimar el RCV (y atribuir a cada FRCV su grado de trascendencia real) en un colectivo con tantas peculiaridades como es el de las personas afectas de psicosis no orgánica. Y por otro lado, conviene estudiar detalladamente a poblaciones con EQZ concretas (a destacar la visión desde Atención Primaria) para poder definir exactamente las estrategias a seguir, y así conseguir el mayor beneficio sin olvidar la fragilidad de estos pacientes.

## **II. HIPÓTESIS Y OBJETIVOS**

---

## *- Hipótesis y objetivos-*

La asociación entre el riesgo cardiovascular y la esquizofrenia es una realidad ampliamente sustentada por la literatura. Se postulan varios motivos: estilos de vida poco saludables, deficiente atención sanitaria en este colectivo o la propia esquizofrenia como enfermedad sistémica. Asimismo, el tratamiento con fármacos antipsicóticos presenta (tanto en pacientes con esquizofrenia como en otros pacientes que lo reciben) efectos metabólicos adversos relacionados con el riesgo cardiovascular. Sin embargo, al analizar las causas de la elevada morbi-mortalidad cardiovascular de estos pacientes, es difícil discernir hasta qué punto son los factores de riesgo atribuibles a la propia enfermedad psicótica o bien al tratamiento con antipsicóticos. La hipótesis es que no existe la misma distribución de los factores de riesgo cardiovascular ni de los eventos cardiovasculares en los pacientes con esquizofrenia, en aquéllos sin esquizofrenia pero en tratamiento con fármacos antipsicóticos y en la población general.

### **Objetivo general:**

Estudiar los factores de riesgo cardiovascular en las personas que sufren esquizofrenia.

### **Objetivos específicos:**

- Estudiar la presencia de los diferentes factores de riesgo cardiovascular en la población con esquizofrenia y en la población sin esquizofrenia en tratamiento con fármacos antipsicóticos.
- Estudiar el cribado de los factores de riesgo en la población con esquizofrenia y en población sin esquizofrenia en tratamiento con fármacos antipsicóticos.
- Estudiar el riesgo de infra-diagnóstico posterior al cribado de aquellos factores de riesgo cardiovascular con baja presencia en la población con esquizofrenia y en población sin esquizofrenia en tratamiento con fármacos antipsicóticos.
- Estudiar la aparición de eventos cardiovasculares en la población con esquizofrenia y en población sin esquizofrenia en tratamiento con fármacos antipsicóticos.

# **III. TRAYECTORIA DEL PROYECTO DE LA TESIS**

---

### **III.1. Diseño inicial**

Tras haber realizado la tesina con una pequeña población y haber obtenido unos resultados modestos, el proyecto de esta tesis fue aceptado por el grupo de co-Residentes de Casc Antic Barcelona para el Trabajo de Investigación MIR de MFyC.

En relación con lo anterior, desarrollamos el diseño de un estudio que fue realizado de forma preliminar y presentado en la jornada de clausura de la residencia en 2012, obteniendo el accésit a mejor trabajo de investigación.

Dicho proyecto fue el que daba un nombre primigenio a la presente tesis doctoral: “Psicosis y eventos cardiovasculares: estudio de cohortes retrospectivo desde Atención Primaria en Catalunya”. El objetivo era describir nuestra población en atención primaria y evaluar el peso de los FRCV (y de la variable “psicosis”) en la incidencia de ECV.

Método. Población de Atención Primaria (base de datos SIDIAP). Diseño de cohortes retrospectivo 2006-2010: grupo de psicóticos (psicosis no-afectiva) vs grupo control (1:2). Criterios de inclusión: pacientes visitados al menos una vez durante el periodo por médicos SIDIAPQ (Qualitat) en Catalunya.

Análisis descriptivo de los FRCV: sexo, edad, DM, dislipemia, obesidad (por diagnóstico o en función del IMC), HTA, adicción al tabaco y cocaína. Incidencia de ECV (cardiovascular, cerebrovascular y arteriopatía periférica; datos del SIDIAP y CMBD). Análisis multivariante (análisis de supervivencia de Cox, con variable dependiente: ECV como “status de fin de seguimiento”/otro status).

### **III.2. Resultados preliminares del estudio piloto**

En el análisis de supervivencia de la variable dependiente (ECV) se obtuvieron las siguientes proporciones de “status” (motivo de salida de la cohorte de un individuo concreto):

	<u>Grupo control</u>	<u>Grupo psicosis</u>
Fin de seguimiento	86338	35554
ECV	3087 (3,09%)	2445 (4,04%)
<b>Defunción</b>	<b>6249 (6,24%)</b>	<b>20641 (34,16%)</b>
Traslado	4367	1776
TOTAL	100041 (100%)	60416 (100%)

Por tanto, la mortalidad observada en ambas cohortes fue muy diferente, y en el grupo de pacientes con psicosis suponía una elevada proporción del número de personas de la cohorte:

Mortalidad total: 16.75%

Grupo control: 6.24%

Grupo psicóticos: 34.16%

### **III.3. Justificación de necesidad de datos de la mortalidad**

Fue considerada necesaria la información respectiva a la causa de mortalidad de los pacientes fallecidos durante periodo debido a que la proporción de la mortalidad fue más de un tercio de la cohorte de psicóticos, mientras que la proporción de ECV se mantenía similar en ambos grupos, y por otra parte en la realización preliminar del análisis multivariante encontramos que la psicosis (variable independiente principal) se presentaba como factor protector para la aparición de ECV (HR 0,908, IC95% 0,869-0,949).

Habiendo analizado las causas de estos inesperados resultados, en desacuerdo con toda la bibliografía consultada, consideramos que la validez interna del diseño

quedaba en entredicho por un probable infra-registro de ECV letal, que quedaría enmascarado como “defunción” y no como ECV. Por todo ello creímos que los datos sobre la causa de mortalidad permitirían reordenar los status de aquellos pacientes fallecidos por ECV y conseguir aumentar la fiabilidad de nuestro estudio.

Los datos de causa específica de mortalidad fueron oficialmente solicitados a IDIAP en febrero de 2013. Desde IDIAP se nos informó de un problema en la concesión de datos, según se nos informó, por parte del Registre Català de Mortalitat; debido en todo caso a motivos ajenos a nuestro proyecto (aprobado por el Comité Ético de IDIAP) y ajenos a cualquiera de los investigadores del equipo. Durante los meses posteriores y hasta 2015 se reclamaron estos datos sin lograr resultado alguno, lo que impidió que completásemos nuestro estudio.

Propusimos resolver este grave problema de un modo alternativo, mediante la solicitud como investigador independiente o la solicitud al Instituto Nacional de Estadística, pero nuestras peticiones fueron rechazadas o se solicitó a cambio una suma económica de la cual el equipo no pudo hacerse cargo por no conseguir financiación específica. Por ello fueron solicitadas varias becas y ayudas, hasta que en noviembre de 2015 este proyecto fue el ganador de la “XVI Becas de la REAP para la investigación en Atención Primaria”.

Actualmente estamos en trámites por las dos vías, mediante sendas solicitudes al INE y al AQuAs, que ha modificado sus convenios. Por desgracia el proceso de tramitación sigue dilatándose sin que los investigadores no podamos acelerarlo a pesar de haber demostrado todo nuestro empeño en cada uno de los trámites que nos han sido requeridos hasta este momento.

#### **III.4. Nuevas preguntas de investigación**

Aunque no se pudo completar el análisis de los ECV, la experiencia sirvió como estudio piloto y se creó el equipo de investigación multidisciplinar con el que se decidió corregir el diseño con el objetivo de mejorarlo, por lo que separamos los casos en dos grupos: EQZ y no-esquizofrenia pero con tratamiento antipsicótico (NETAP). Además

disponíamos de datos sobre los FRCV cuya relación de causalidad es incuestionable, y se consiguió extender el periodo de estudio de cinco a seis años (2006-2011). En este contexto decidimos revisar los datos de la población en cuanto a la prevalencia de FRCV (141).

La interpretación de estos resultados supuso la necesidad de descartar diferencias en las actividades de cribado (142), ya que la bibliografía al respecto considera la discriminación en el manejo de los FRCV como una causa fundamental del mayor RCV de los pacientes EQZ y NETAP.

Los resultados obtenidos en cuanto a cribado nos cuestionaron la posibilidad de que el cribado se realizase correctamente pero no fuese efectivo, como por ejemplo que una cifra elevada de tensión arterial no generase una nueva medición al poco tiempo de detectarse. Con esta hipótesis emprendimos el estudio del infra-diagnóstico de los FRCV que queda reflejado en un tercer artículo, aunque desgraciadamente no se puede incluir como publicación en esta tesis ya que en el momento de completarla continúa en revisión por una revista internacional de impacto.

## **IV. MÉTODOS**

---

Si bien los estudios que se han publicado presentan peculiaridades, los tres se han realizado con la misma población y con las mismas variables basales (se han ido añadiendo variables según ha requerido el diseño de cada estudio). La posibilidad de escudriñar de forma retrospectiva las características clínicas de nuestra cohorte nos ha permitido, a mi juicio, dos logros tangenciales a los objetivos iniciales de la tesis. En primer lugar, se han realizado estudios de amplia base poblacional con una enorme potencia estadística, lo cual ha facilitado (sin menospreciar el trabajo de diseño, estadística e interpretación) su publicación en revistas científicas de impacto. En segundo lugar, hemos tenido la oportunidad de conocer mejor la cohorte, evidenciar sus debilidades inherentes a los estudios de historia clínica informatizada y obtener variables intermedias que resultarán claves en el futuro estudio de los eventos cardiovasculares.

#### **IV.1. Diseño**

Estudios transversales a partir de los registros almacenados en la historia clínica informatizada de atención primaria. El periodo de estudio fue de 6 años (de 2006 a 2011, ambos inclusive).

#### **IV.2. Fuente de datos**

Los datos individuales de morbilidad se obtuvieron de la historia clínica informatizada (ECAP) del Instituto Catalán de la Salud, que gestiona 274 de los 358 (76,5%) centros de atención primaria de Cataluña, siendo el resto gestionados por otras entidades. La base de datos del Sistema de Información para el Desarrollo de Investigación de Atención Primaria (SIDIAP) (143) tiene información clínica anónima del ECAP de 4.859.725 personas adultas. Para los tratamientos farmacológicos se han usado datos de facturación de las oficinas de farmacia.

Para nuestros estudios se trabajó con una sub-muestra de registros clínicos del SIDIAP, el SIDIAPQ (Qualitat), formada por 1.936.443 pacientes adultos (40% de la

población del SIDIAP). Integra los registros de 1365 médicos de familia, cuyos registros obtuvieron la máxima puntuación (respecto a prevalencias esperadas) en un proceso de comparación validado para la investigación clínica (144). En dicha validación se calculó inicialmente un estimador de “calidad de registro” basado en la tasa de casos observados/casos esperados en problemas de salud crónicos y agudos de diferente índole. Las prevalencias e incidencias esperadas se basaron en la bibliografía previa representativa sobre población general española o de alguna región española. Después, corroboraron la validez del estimador de calidad con otros problemas de salud distintos: en este segundo paso compararon la incidencia y la prevalencias de patologías que atañen a esta tesis, como son la obesidad, la DM, el ictus y la EQZ (también incontinencia urinaria y enfermedad de Crohn). Los pacientes del grupo con el estimador de calidad positivo (que conformaron SIDIAPQ) obtuvieron resultados en todas las patologías estudiadas (excepto para enfermedad de Crohn) comparables con la incidencia y prevalencia esperadas, validando así SIDIAPQ para la investigación clínica.

Los manuscritos y esta tesis doctoral no han estado preparados en colaboración con estos registros, por lo que la calidad y exactitud es responsabilidad de los autores del manuscrito y en este caso del doctorando.

### **IV.3. Población de estudio**

Todas las personas mayores de 18 años asignadas a los equipos SIDIAPQ y atendidas alguna vez durante el período de estudio. Se crearon tres grupos: personas con EQZ, sujetos NETAP y grupo control. Los criterios de inclusión fueron:

A. Grupo EQZ. Se consideraron diagnósticos de EQZ prevalentes e incidentes durante el período de estudio, seleccionando los códigos CIE-10 (145) comprendidos en F20 (“Esquizofrenia”) y subtipos. Podían o no presentar prescripción de TAP.

B. Grupo NETAP (sin EQZ, pero sí TAP). Se consideró que recibían TAP si habían retirado de la farmacia al menos 3 recetas de cualquier fármaco antipsicótico

durante el período de estudio. Se tomó la definición de “Antipsicótico” de la Organización Mundial de la Salud (código ATC: N05A) (146). Descartamos sulpirida y litio por ser antipsicóticos según la clasificación ATC pero con indicaciones diferentes de la psicosis. Es un grupo misceláneo, aunque destaca el predominio de trastornos relativos al consumo de psicotrópicos, trastornos afectivos y trastornos de índole neurótica. En ningún momento del periodo estudiado este grupo de pacientes presentaron EQZ (F20 y subtipos).

C. Grupo control. Formado por pacientes sin EQZ y sin TAP elegidos aleatoriamente del resto de la población de estudio. Se generó una muestra el doble de grande que la población total de expuestos antes de la selección de la sub-muestra SIDIAPQ, sin apareamientos.

#### **IV.4. Criterios de exclusión**

Se excluyeron códigos F28 (“Otros trastornos psicóticos no orgánicos”) y F29 (“Psicosis no orgánica sin especificar”) para evitar introducir dentro del grupo erróneamente a pacientes con EQZ pero con un registro diagnóstico inespecífico.

Delimitamos el subgrupo de pacientes con TAP excluyendo los pacientes con demencia (F0 y subtipos).

Para determinar el RCV sin enfermedad cardiovascular establecida, fueron excluidas aquellas personas con diagnóstico previo de cardiopatía isquémica (I20, I21, I22, I23, I24 y subtipos), enfermedad cerebrovascular (I25, I61, I63, I64, I65 y subtipos) o claudicación intermitente (I73.9).

En los estudios II y III se decidió excluir también a aquellos pacientes que habían presentado EQZ o NETAP detectados durante el periodo de estudio 2006-2011. Los pacientes incidentes de EQZ o NETAP, quedaron excluidos, considerando que así aseguraríamos que los hallazgos clínicos descubiertos durante el periodo eran posteriores a que el paciente ya presentase el diagnóstico de EQZ o el TAP, lo cual supondría una menor población pero menos vulnerable a sesgos.

#### **IV.5. Variables de los estudios**

De cada paciente se recogieron la edad, el sexo, y los problemas de salud de interés que estuviesen en activo en algún momento del periodo estudiado. Dichos problemas se definieron según códigos de la clasificación CIE-10, como los relacionados con el consumo de alcohol (F10 y subtipos), cocaína (F14 y subtipos) y tabaquismo (si es o no fumador y el código F17).

Se recogieron los FRCV: DM tipos 1 y 2 (E10, E11, E12, E13, E14), obesidad (E66 y subtipos o IMC superior a 30), dislipemia (E78.0, E78.1, E78.3, E78.4, E78.5) e HTA (I10, I11, I12, I13, I15); y la media del número de FRCV modificables del individuo (de 0 a 5, incluyendo tabaquismo).

Se recogió la frecuentación (número de visitas anuales) del paciente a su equipo de atención primaria durante el periodo del estudio ya que se ha descrito su asociación lineal con el registro de problemas tanto físicos como de salud mental (147,148).

Se recogieron las prescripciones retiradas en las oficinas de farmacia de los diferentes antipsicóticos comercializados. Estos datos procedieron de la facturación de farmacia del Institut Català de Salut, por lo que incluye la prescripción desde atención primaria y también especializada. No hubo constancia de las prescripciones realizadas fuera de este ámbito público. Se estudiaron fármacos antipsicóticos típicos (haloperidol y levopromazina) y atípicos (clozapina, olanzapina, quetiapina, risperidona, ziprasidona, amisulpirida, paliperidona y aripiprazol). Se trató de manera global, sumando el número de dosis diarias definidas (146) prescritas a cada paciente durante el periodo de estudio.

Se recogió la ecuación Framingham-Regicor (70), herramienta de estimación del riesgo de un acontecimiento coronario (angina o infarto de miocardio) para un individuo y se expresa en % de RCV a 10 años. Se basa en el sexo, la edad, valores bioquímicos (colesterol plasmático), antropométricos (presión arterial, IMC) y variables dicotómicas (DM sí/no, tabaquismo sí/no). La estimación Framingham-Regicor se recogió a través de dos variables:

- *Métodos* -

- El registro del cálculo en la historia clínica (registrado o no en cada individuo).
- La categorización del RCV calculado en 3 categorías: alto (superior al 10%), moderado (entre 5 y 10%) y bajo (inferior al 5%).

Para definir el correcto cribado de los FRCV, se tuvieron en cuenta las recomendaciones del Programa de Actividades Preventivas y de Promoción de la Salud (149). Se gestiona desde las unidades de investigación de la Sociedad Española de Medicina Familiar y Comunitaria, y periódicamente publica sus recomendaciones para la práctica clínica. Para este estudio se tuvieron en cuenta las publicaciones de 2005, 2007 y 2009. Dado que el periodo de estudio se extiende durante 6 años, se simplificó considerando paciente “no cribado” a aquél “susceptible de cribado” que no tuviera durante dicho periodo ningún registro relativo al FRCV (pregunta “¿fuma?”, perímetro abdominal o índice de masa corporal, presión arterial sistólica o diastólica, colesterol total sérico y glucemia basal).

Para definir el correcto cribado de HTA, dado que el periodo de estudio se extiende durante 6 años, se simplificó considerando paciente “no cribado” a aquél “susceptible de cribado” que no tuviera durante dicho periodo ningún registro de presión arterial sistólica (PAS) y/o presión arterial diastólica (PAD). Se recogió la última medida de PAS y de PAD de cada paciente dentro del periodo, considerando que la última cifra medida es la trascendente (una cifra elevada debía haber generado una medición posterior en busca de su normalización). En España habitualmente se expresan las cifras de presión arterial en mmHg, pero es común expresarlas en cmHg. Los valores de PAS de un dígito  $>8$  y de dos dígitos  $<22$  se consideraron registros plausibles y se multiplicaron por 10 para convertirlos en mmHg. Los valores de PAD comprendidos entre 4 y 13, ambos incluidos, fueron también considerados plausibles como cmHg y transformados a mmHg. Una vez realizada dicha homogenización, fueron considerados erratas y excluidos aquellos valores PAS  $>220$  y  $<80$  y aquellos valores PAD  $>130$  o  $<35$  mmHg. Debido a los registros nulos, no todos los pacientes incluidos para el estudio de la PAS se incluyeron necesariamente en el estudio de la PAD, y viceversa. Se definieron como personas en Riesgo de Infra-Diagnóstico (RID) a aquellos pacientes cuyo último valor de PAS fuese mayor de 139 y/o su último valor de PAD fuese 89 mmHg. Los valores PAS y PAD se estudiaron de forma independiente, dado que los

valores nulos no se distribuyeron paralelamente. De este modo, un mismo paciente cribado puede ser considerado RID para la PAS y tener una cifra de PAD correcta o nula, y viceversa.

Este estudio fue aprobado por el Comité Ético de Investigación Clínica del IDIAP Jordi Gol (Número de protocolo: P12/80, Anexo 1). Todos los datos fueron tratados de forma anónima respetándose la confidencialidad de los mismos de acuerdo con las leyes internacionales vigentes.

#### **IV.6. Plan de análisis estadístico**

Se catalogó la muestra estudiada en los tres grupos de estudio. Se describieron las variables cuantitativas con las medias y desviaciones estándar o medianas y percentiles 25 y 75 para frecuentación, analizando las diferencias entre los grupos mediante T de Student, siempre teniendo de referencia el grupo control. Las variables categóricas fueron descritas con los porcentajes y mediante la prueba  $\chi^2$  se analizó si había diferencias estadísticamente significativas.

Se usó el análisis multivariado mediante regresión logística. En modelos separados se compararon los grupos EQZ vs control, NETAP vs control, NETAP vs EQZ en tratamiento con antipsicóticos y EQZ sin antipsicóticos vs EQZ con antipsicóticos como variables independientes. Se realizó ajuste por las variables sexo, edad, frecuentación (en el modelo EQZ vs NETAP también por dosis acumulada de antipsicóticos). Se presentaron todas las odds ratio ajustadas y sus intervalos de confianza. Se realizaron otros estudios especificados en el manuscrito de cada publicación.

Para todos los análisis se utilizó el programa R versión 2.15.1 hasta 3.1.3 y RStudio versión 0.97.248.2.2. (150).

## **V. PUBLICACIONES ORIGINALES**

---

## **V.1. Schizophrenia, antipsychotic drugs and cardiovascular risk: Descriptive study in primary care**

**Introducción y objetivos.** El RCV en EQZ está aumentado por varios motivos: el estilo de vida, los fármacos antipsicóticos, la EQZ intrínsecamente y el manejo clínico inadecuado. Este estudio pretende describir la asociación entre la presencia de FRCV, la EQZ y el TAP.

**Métodos.** Diseño transversal. Población atendida en atención primaria en Cataluña (2006-2011), libre de ECV, dividida en tres grupos: pacientes con EQZ, pacientes sin EQZ pero en TAP (NETAP) y grupo control. Análisis descriptivo de los FRCV y del cálculo del RCV estimado.

**Resultados.** Ambos grupos de estudio presentaron mayor prevalencia de los factores de riesgo estudiados, comparados con el grupo control. Tras el análisis ajustado por sexo, edad y frecuentación, la EQZ se relacionó con mayor obesidad (OR=1,61; IC=1,52-1,70), DM (OR=1,18; IC=1,09-1,28) y dislipemia (OR=1,15; IC=1,08-1,22). El grupo NETAP tuvo menor frecuencia de dislipemia (OR=0,84; IC=0,81-0,87) y obesidad (OR=0,88; IC=0,85-0,91), sin diferencias en DM. En ambos grupos se detectó menor presencia de HTA y mayor de tabaquismo que en el grupo control. El cálculo del RCV fue menos habitual en el grupo NETAP (OR=0,62; IC=0,60-0,64).

**Conclusiones.** Las diferencias en obesidad, DM y dislipemia sustentarían la hipótesis de la EQZ como enfermedad sistémica. El infra-diagnóstico de FRCV en pacientes con trastorno mental podría dificultar la interpretación.

## **V.2. Screening of cardiovascular risk factors in patients with schizophrenia and patients treated with antipsychotic drugs: are we equally exhaustive as with the general population?**

**Introducción.** Muchos estudios han demostrado previamente un aumento de los FRCV en la EQZ, independientemente del TAP. Sin embargo, un deficiente abordaje de la detección y manejo clínico del RCV en pacientes con enfermedad mental grave también podría explicar estos resultados. Para probar esta hipótesis se analizaron las diferencias en el cribado y la incidencia de FRCV entre los grupos EQZ, NETAP y grupo control.

**Métodos.** Los datos procedieron de pacientes adultos evaluados por los médicos de familia con alta calidad de registro de la base de datos SIDIAP de Cataluña durante el periodo 2006 a 2011. Los grupos EQZ, NETAP y grupo control se compararon en cuanto a cribado e incidencia de DM, dislipemia, obesidad, HTA y tabaquismo.

**Resultados.** Se incluyeron 4911 pacientes en el grupo EQZ, 4157 en el grupo NETAP y 98644 en el grupo control. En comparación con el grupo control, los pacientes con EQZ fueron cribados con más frecuencia para dislipemia y DM, pero de manera similar para obesidad o HTA. También comparado con el grupo de control, el grupo NETAP fue cribado más frecuentemente para obesidad sin diferencias en el cribado de dislipemia y DM; y menos frecuentemente para HTA. El cribado del tabaquismo fue menos frecuente en ambos grupos de estudio. La incidencia de todos los FRCV fue en ambos grupos de estudio mayor o igual que en el grupo control, excepto HTA que tuvo una menor incidencia.

**Conclusiones.** La falta de cribado de los FRCV no parece ser decisiva en el aumento del RCV de los pacientes con EQZ visitados en atención primaria. Se requieren estudios que evalúen el posible infra-diagnóstico de los FRCV.

### **V.3. Referencias de los artículos**

#### Artículo 1

Castillo-Sanchez M, Fabregas-Escurriola M, Berge-Baquero D, Foguet-Boreu Q, Fernandez-San Martín MI, Goday-Arno A. Schizophrenia, antipsychotic drugs and cardiovascular risk: Descriptive study in primary care. *Eur Psychiatry*. 2015 Jun;30(4):535–541

#### Artículo 2

Castillo Sánchez M, Fàbregas Escurriola M, Bergè Baquero D, Fernández San Martín MI, Goday Arno A. Screening of cardiovascular risk factors in patients with schizophrenia and patients treated with antipsychotic drugs: are we equally exhaustive as with the general population? *Clin Exp Hypertens*. In press (aceptado en nov 2016)

(ID: 1267200 DOI:10.1080/10641963.2016.1267200)

## **VI. DISCUSIÓN**

---

## **VI.1. Resumen de los principales hallazgos**

### **VI.1.1. Artículo 1.**

En el primer trabajo (con diseño descriptivo) los grupos EQZ y NETAP se relacionaron con una mayor presencia de los FRCV estudiados; pero las diferencias en edad, sexo y frecuentación obligaban a ajustar el análisis.

Tras ajustar, sólo la HTA se presentó con menor frecuencia en EQZ que en el grupo control. El resto de FRCV se relacionaron con EQZ, y la media de FRCV permaneció elevada; siendo estos resultados acentuados por el TAP.

En el grupo NETAP los hábitos tóxicos (alcohol, tabaco, cocaína) siguieron predominando; pero HTA, obesidad y dislipemia tenían menor prevalencia que en el grupo control, sin encontrar diferencias en DM. Consecuentemente, la media de FRCV resultó disminuida. El cálculo del RCV fue menos habitual en NETAP.

### **VI.1.2. Artículo 2.**

Nuestro segundo estudio muestra que en esta población visitada en atención primaria las personas con EQZ o TAP establecido recibieron un cribado de los FRCV comparable con la población general.

Las prevalencias finales de obesidad y tabaquismo fueron mayores en el grupo NETAP con respecto al grupo control. En el grupo EQZ, dichas prevalencias y la incidencia de DM fueron más altas que en los grupos NETAP y control. No hubo diferencias significativas en la incidencia de dislipemia en ninguna comparación.

La incidencia de HTA fue menor en ambos grupos de estudio y, dados los resultados del cribado, no parece ser causada por una menor tasa de medición de la presión arterial.

A continuación se presenta una tabla resumen con los hallazgos de los dos trabajos publicados que componen tesis. Posteriormente, revisaremos las claves.

*- Discusión -*

**Tabla 2.** Resumen de los resultados de los dos artículos de la tesis doctoral. Estudio de los FRCV en los grupos EQZ y NETAP respecto a grupo control (excepto en las columnas en las que se especifica otra comparativa). (\*): No hay datos disponibles de incidencia de obesidad y tabaquismo, por lo que se presentan los de prevalencia.

FRCV	PREVALENCIA			CRIBADO		INCIDENCIA		
	EQZ (N=7.051)	EQZyTAP vs EQZnoTAP	NETAP (N=23.940)	EQZ (N=4.991)	NETAP (N=4.157)	EQZ (N=4.991)	NETAP (N=4.157)	EQZ vs NETAP
Tabaquismo*	++	+	+	-	-	++	+	+
Obesidad*	+	+	-	=	+	+	+	+
Diabetes	+	+	=	+	=	+	=	=/+
Dislipemia	+	+	-	+	=	=	=	=
Hipertensión	--	=	-	=/+	+	--	--	=

(=): no hay diferencia significativa (OR o IC95% que incluye el 1).

(+): Mayor presencia con  $OR > 1$  (IC95% no incluye el 1).

(++): Mayor presencia con  $OR > 2$  (IC95% no incluye el 1).

(-): menor presencia con  $OR < 1$  (IC95% no incluye el 1).

(- -): mayor presencia con  $OR < 0,6$  (IC95% no incluye el 1).

(=/+): tendencia a mayor presencia con  $OR > 1$  e IC95% que comienza en 1.

## **VI.2. Presencia de los factores de riesgo cardiovascular en las personas con esquizofrenia o en tratamiento antipsicótico.**

### **VI.2.1. Tabaquismo.**

Los resultados de prevalencia del tabaquismo (y de todos los FRCV) del estudio descriptivo deben evaluarse respecto a dos estudios españoles de base individual. El primero es el estudio CLAMORS (63), con 1452 pacientes con psicosis y en TAP seguidos por psiquiatras a nivel ambulatorio. La edad media fue algo menor (40,7 años) y hay similar distribución de género (60,9% de varones). Sus resultados fueron concordantes a los nuestros en tabaquismo (53,7%). El más reciente estudio RICAVA (60), con 733 pacientes EQZ hospitalizados en TAP atípicos, de menor edad media (37,8 años) y mayor porcentaje de varones (71,8%) presentó mayor proporción de tabaquismo (71%). Tanto en EQZ como en NETAP el hábito tabáquico permanece aumentado tras el análisis ajustado, encontrando alrededor del doble de fumadores, en sintonía con la literatura (58).

En el análisis reflejado en el artículo 2, con criterios de exclusión ampliados (y por ello un menor tamaño de ambos grupos de estudio, que debían presentar EQZ o TAP previamente a 2006, es decir, al inicio del periodo de estudio), la prevalencia final de tabaquismo se mantuvo elevada respecto a la población general y con unos porcentajes muy similares.

### **VI.2.2. Obesidad.**

En EQZ, la obesidad se presentó con similar prevalencia a los citados estudios de población española (entre el 24% y el 30,8%) (60,63). El grupo NETAP también presentó una mayor prevalencia que el grupo control. Tras analizar de forma ajustada, la EQZ se relacionó con mayor frecuencia de obesidad, contrariamente al grupo NETAP. Podría deberse a la mayor predisposición de los pacientes con EQZ. Otra hipótesis sería que el perfil del paciente con EQZ que visita el ambulatorio es el de un paciente estabilizado por su facultativo de salud mental, lo que permite al equipo de atención primaria desarrollar aspectos de salud física. En otras patologías susceptibles de TAP, la

priorización de otros problemas que motivan la consulta en atención primaria justificaría un menor registro diagnóstico.

La prevalencia final en las sub-muestras con pacientes con EQZ y NETAP prevalentes al inicio del año 2006 (artículo 2) fue mayor, sobre todo en el grupo NETAP, donde aumentó de forma sustancial respecto al primer trabajo (28,9% vs 35,5%). Por ello, y a diferencia del primer trabajo, el grupo NETAP presentó con mayor frecuencia obesidad que el grupo control incluso en el análisis ajustado por tasa de cribado (que también fue mayor). Por otro lado, el grupo EQZ presentó significativamente mayor prevalencia de obesidad que el grupo NETAP (tras ajustar por cribado y por DDD de antipsicóticos): este dato refuerza la posible asociación, independiente del TAP, entre la EQZ y la obesidad.

### **VI.2.3. Diabetes mellitus**

En EQZ encontramos prevalencia de DM similar a la observada en el estudio CLAMORS (14,2%) (14). Tras ajustar, sólo en EQZ observamos más DM, sin diferencias entre grupo control y NETAP. Algunos estudios concluyeron que el TAP es un factor independiente que genera DM (103,114), por lo que debemos contemplar un posible infra-diagnóstico. Sin embargo, la mayoría de trabajos se han realizado sobre población con EQZ (13,14). Nuestro resultado postularía a favor de la EQZ como enfermedad sistémica (39,40), relacionada con la alteración del metabolismo de glúcidos (23) antes de iniciar el TAP (41,43), el cual agravaría dicha alteración.

Los resultados del segundo trabajo mostraron una mayor incidencia de DM en el grupo EQZ vs grupo control, mientras que la incidencia fue similar en los grupos NETAP y control. Además, el grupo EQZ tuvo mayor prevalencia final de DM que el grupo NETAP ajustando por cribado y DDD (OR 1,22, IC95% 1,07-1,38,  $p < 0,001$ ). Sin embargo, la incidencia de la DM no presentó diferencias significativas entre los dos grupos de estudio ( $p = 0,055$ ), lo que parece indicar una mayor prevalencia de DM conocida antes de 2006 en el grupo EQZ.

#### **VI.2.4. Dislipemia**

La prevalencia de dislipemia no fue similar a la de algunos estudios españoles. Están basados en valores bioquímicos de triglicéridos o colesterol plasmático, de forma independiente, por lo que no son comparables. Sí encontramos en la literatura internacional sobre EQZ unos resultados similares (29,4%) en un trabajo de diseño y ámbito comparables (59). La EQZ presentó mayor frecuencia de dislipemia que el grupo control, al contrario que el grupo NETAP. Podría considerarse secundario a la afectación del metabolismo de carbohidratos. Se postula que la dislipemia aumentaría con la evolución de la EQZ, sin clarificarse el papel del TAP (37).

En cambio, en los análisis ajustados por DDD de antipsicóticos y por realización de cribado mediante colesterol plasmático (artículo 2), no hubo diferencias significativas en la incidencia de dislipemia en ninguna comparación (EQZ vs controles, NETAP vs controles, EQZ vs NETAP). Este resultado se opone a la hipótesis de la EQZ como entidad sistémica con alteraciones metabólicas inherentes. Sin embargo, el mayor cribado (aproximadamente un 20% mayor) objetivado en los grupos de estudio influye definitivamente en los resultados finales, ya que sí hubo una mayor incidencia anual sin ajustar los análisis: 1,8% en el grupo control, 2,3% en ambos grupos de estudio. En todo caso no se deben extraer conclusiones contundentes en una u otra línea, ya que los resultados fueron muy similares en ambos grupos de estudio, a diferencia de los hallazgos obtenidos en cuanto a prevalencia en el artículo 1.

#### **VI.2.5. Hipertensión arterial**

Nuestra población con EQZ tiene una proporción de HTA menor que el grupo control, y fue semejante al estudio RICAVAL (60). Tanto EQZ como NETAP se asociaron contundentemente con la menor presencia de HTA. Podría deberse a que la presión arterial no se mide en la consulta con la misma frecuencia. Otro trabajo de diseño similar obtuvo cifras semejantes, y se atribuyó al infra-diagnóstico (59).

En nuestro segundo estudio, los grupos EQZ y NETAP obtuvieron diferentes resultados: la incidencia de HTA fue menor sólo en EQZ, aunque se podría atribuir a las diferencias en cribado (menor en NETAP) ya que resultó menor en ambos grupos de

estudio tras el análisis ajustado por tasa de cribado. De este modo se descartó que una deficiente frecuencia en el cribado (es decir, una menor rutina de medición de la presión arterial en las consultas a los pacientes con EQZ y/o TAP) fuese la causa de esta baja presencia de HTA en estos grupos.

### **VI.3. Discusión sobre el efecto de los fármacos antipsicóticos**

El diseño de nuestro proyecto no permite un estudio pormenorizado del efecto del TAP, lo cual da lugar a algunas limitaciones. En primer lugar, los datos sobre el TAP se trataron de modo transversal: no se pudo analizar el tiempo de exposición a cada fármaco, sino únicamente las dosis totales recibidas a nivel individual durante todo el periodo que el paciente permaneciese en la cohorte. Por tanto el análisis carece de una relación cronológica fija, no se evaluó si los pacientes llevaban más o menos tiempo en TAP y si lo habían recibido en diferente dosis más o menos recientemente respecto a la aparición de eventos (diagnóstico de un FRCV). En el grupo EQZ este sesgo es más factible: los pacientes pudieron entrar al estudio por diagnóstico de EQZ en 2006 y no recibir TAP por ejemplo hasta 2010, y aquellos FRCV registrados entre una fecha y otra constarán de todos modos en un paciente del sub-grupo “EQZ en TAP”. Se consideró poco realista, ya que los pacientes que se diagnostican de EQZ suelen haber estado en TAP desde los meses previos al diagnóstico (como se comentó al principio, la EQZ requiere un tiempo de evolución de clínica psicótica).

No conocemos las dosis de antipsicóticos recibidas previamente al inicio del periodo (o a la inclusión de un paciente en un grupo de estudio), que podrían repercutir sobre la incidencia de un FRCV: por ejemplo, un paciente sin EQZ pudo recibir TAP durante 2005 y ser diagnosticado de un FRCV en enero de 2006, pero si el reinicio del TAP es posterior a dicho diagnóstico, se considera que el paciente tenía el FRCV antes del TAP y, por tanto, ignorando el efecto del TAP recibido previamente. Este sesgo de información podría ocurrir en ambas direcciones, es decir, también magnificando el efecto del TAP. En este sentido, y planteando el peor escenario en el grupo NETAP, un paciente pudo iniciar el TAP un día cualquiera dentro del periodo y ser diagnosticado de un FRCV al día siguiente, no pudiendo atribuir al TAP el desarrollo de dicho FRCV

(aunque pudiera haberlo acelerado) y sin embargo constando como tal en los análisis. De todos modos entendemos que estos ejemplos son extremos y muy poco habituales en la práctica clínica, por lo que el gran tamaño muestral minimizaría su efecto marginal en los cálculos estadísticos. Otra limitación es que sólo hay datos de facturación de farmacia de prescripciones realizadas por los facultativos en el Institut Català de Salut (ICS). Las prescripciones de servicios externos o privados no fueron incluidas ni evaluadas. Asimismo, tampoco pudo evaluarse la adherencia al TAP (la dispensación en farmacia no conlleva necesariamente que el paciente reciba el fármaco).

Por otra parte, añadir a un estudio poblacional sobre EQZ un grupo de pacientes sin dicha patología pero con TAP supone una gran fortaleza. En primer lugar, por su originalidad. Existe mucha literatura sobre EQZ y sobre trastorno bipolar, sobre enfermedad mental grave (concepto que generalmente engloba las dos patologías previas) y sobre TAP sin tener en cuenta el diagnóstico desencadenante, pero apenas hay trabajos en los cuales se estudie a los pacientes con EQZ respecto a los pacientes con cualquier otra patología que requiera TAP. Aunque el grupo NETAP fue heterogéneo en cuanto a las enfermedades mentales que presentaban, lo más común es que el TAP sea crónico. Además se tuvo en cuenta el efecto dosis-dependiente, pues se elaboró un análisis ajustado por DDD acumulada al comparar EQZ vs NETAP. En base a la bibliografía disponible, y obviando las peculiaridades que parecen tener algunos fármacos atípicos (olanzapina, clozapina), se trató de forma independiente la DDD de fármacos típicos y la DDD de antipsicóticos atípicos.

Recordemos un matiz clave antes de continuar. Después del primer artículo, se seleccionaron unos subgrupos de EQZ y NETAP establecidos antes de 2006. En el primer estudio el grupo NETAP fue muy voluminoso, mientras que a partir del segundo trabajo se redujo sensiblemente al incluir únicamente a aquellos pacientes que al inicio de 2006 estuvieran ya en TAP. Asimismo, el diagnóstico de EQZ estaba presente antes del periodo, por lo que el tiempo medio de evolución de la enfermedad fue mayor en el subgrupo del segundo estudio. Esta modificación del diseño dio lugar a una serie de diferencias que podemos observar en la tabla 3.

**Tabla 3.** Descripción del tratamiento antipsicótico recibido en ambos grupos de estudio: diferencias entre el primer trabajo (artículo 1) y el segundo (artículo 2).

	<b>EQZ</b> Artículo 1 (N=7.051)	<b>EQZ</b> Artículo 2 (N=4.911)	<b>NETAP</b> Artículo 1 (N=23.940)	<b>NETAP</b> Artículo 2 (N=4.157)
<b>En TAP típicos,</b>  %	564 (20,4%)	464 (9,4%)	4.314 (18%)	758 (18,2%)
<b>En TAP atípicos,</b>  %	3.141 (44,5%)	2.132 (43,4%)	14.960 (62,5%)	2.286 (55%)
<b>En TAP típicos + atípicos, %</b>	1.909 (27,1%)	1.485 (30,2%)	4.666 (19,5%)	1.113 (26,8%)
<b>Sin TAP</b>	1.473 (20,4%)	830 (16,9%)	-	-
<b>Típicos DDD, media (DE)</b>	290,9 (834,5)	368.6 (939,7)	92,6 (367,3)	230.4 (641,3)
<b>Atípicos DDD, media (DE)</b>	1.109,5 (1.662,1)	1.334,2 (1.825,7)	386,6 (742)	848.3 (1.203)

*DDD: dosis diaria definida, DE: desviación estándar, EQZ: grupo esquizofrenia, NETAP: grupo sin EQZ en tratamiento con fármacos antipsicóticos, TAP: tratamiento con fármacos antipsicóticos.*

*- Discusión -*

En resumen, la tendencia en ambos grupos fue aumentar la terapia mixta (con antipsicóticos de primera y de segunda generación); en EQZ debido a la notable reducción de la proporción de pacientes en monoterapia con neurolépticos típicos, mientras que en los pacientes NETAP fue a expensas de reducir la monoterapia con fármacos atípicos. En cuanto a la dosis acumulada, las DDD de ambos grupos (neurolépticos típicos y atípicos) aumentaron tanto en EQZ como sobre todo (más del doble) en NETAP, lo que refleja una clara cronificación del TAP: al analizar sólo pacientes que cumplen criterios de inclusión desde el inicio del periodo, se obtiene una mayor DDD acumulada por paciente. El grupo EQZ presentó globalmente unas mayores DDD que el grupo NETAP en ambos estudios, a pesar de mantenerse con aproximadamente un quinto de pacientes sin TAP.

Teniendo en cuenta esta salvedad sobre la evolución de la EQZ y sobre la acumulación de dosis de antipsicóticos en los pacientes del segundo trabajo, analicemos de nuevo las diferencias metabólicas más trascendentes entre ambos estudios:

- Obesidad. Los pacientes NETAP tuvieron mayor presencia de obesidad que el grupo control sólo en el segundo estudio (con mayores DDD de antipsicóticos), lo cual parece implicar una relación dosis dependiente. De todos modos y como ya hemos dicho, el grupo EQZ tuvo obesidad con más frecuencia que el grupo control y que el grupo NETAP incluso ajustando por DDD.
- DM. El grupo NETAP no presentó diferencias en prevalencia final ni en incidencia respecto al grupo control en los análisis ajustados de ambos estudios. Ambas medidas fueron mayores en EQZ vs control. En el segundo estudio, el grupo EQZ presentó mayor prevalencia final pero no mayor incidencia de DM que el grupo NETAP: los pacientes con EQZ ya establecida tenían una mayor prevalencia basal (antes de 2006) de DM. Otro motivo que justificaría este resultado es que el grupo EQZ recibió DDD más altas de antipsicóticos que NETAP, lo que implica una mayor exposición a sus efectos CV adversos y una incidencia similar de DM al ajustar por DDD.

De este modo, se corroboraría una predisposición intrínseca de la EQZ para la alteración metabólica con repercusión CV que se ve potenciada por el TAP (46), perfilándose ambas condiciones como factores de riesgo independientes para el desarrollo de obesidad y de DM. Aunque sin haberse establecido de forma definitiva, esta teoría parece la más aceptada en la literatura reciente (9).

En cualquier caso, la interpretación causal debe abordarse con cautela por dos motivos. En primer lugar, por la escasa significación estadística que arrojaron algunos resultados. En segundo lugar, por la escasez de estudios diseñados para analizar separadamente el efecto de ambas condiciones, que eviten que la EQZ sea factor de confusión en el estudio del TAP y viceversa.

#### **VI.4. Discusión sobre el adecuado cribado y diagnóstico en la atención primaria de salud en Cataluña**

Repasemos uno por uno los resultados del cribado de los FRCV. El tabaquismo fue cribado con una frecuencia menor en ambos grupos de estudio respecto al grupo control. La alta prevalencia basal (en 2006) y final (en 2011) de fumadores en EQZ y en NETAP pudo reflejar que los profesionales sanitarios se centraron en cribar a los no-fumadores. De cualquier modo, los sanitarios podrían haber sido más permisivos con los pacientes fumadores que sufrían alguna enfermedad mental grave, recibiendo un abordaje más laxo del tabaquismo (87).

Para el resto de FRCV (excepto para HTA en NETAP), ambos grupos de estudio tuvieron tasas de cribado similares o mayores que el grupo control. Hasta nuestro conocimiento, sólo una revisión sistemática evaluó las tasas de cribado en pacientes con enfermedad mental grave y, a pesar de la alta variabilidad encontrada, la tendencia fue presentar unas cifras de cribado comparables con las tasas estimadas en población general (139).

Las tasas de cribado de HTA, DM y dislipemia fueron alrededor del 80% tanto en EQZ como en NETAP, por encima de las expectativas (137). En Estados Unidos, las tasas de cribado más altas del país se obtuvieron en la Veterans Health Administration:

la accesibilidad a un sistema público de salud podría beneficiar el cribado oportunista (139). Esta circunstancia provoca dificultades en la comparación entre estudios de diferentes países o de poblaciones con diferente cobertura sanitaria.

En resumen, los resultados en cribado de FRCV de nuestro segundo estudio pueden considerarse el reflejo de una adecuada concienciación respecto al cumplimiento de las recomendaciones surgidas en los últimos años (134–136). Por otra parte, hemos de valorar que el grupo de pacientes con EQZ y/o en TAP se considera de alto RCV: estos resultados posiblemente no podrían considerarse tan adecuados si en lugar de compararse con un grupo control y durante un largo periodo (cribado al menos una vez en seis años) se evaluaran respecto a unas pautas anuales más intensivas que las correspondientes a la población general.

#### **VI.5. Manejo del riesgo cardiovascular: cribado, confirmación y abordaje de factores de riesgo cardiovascular**

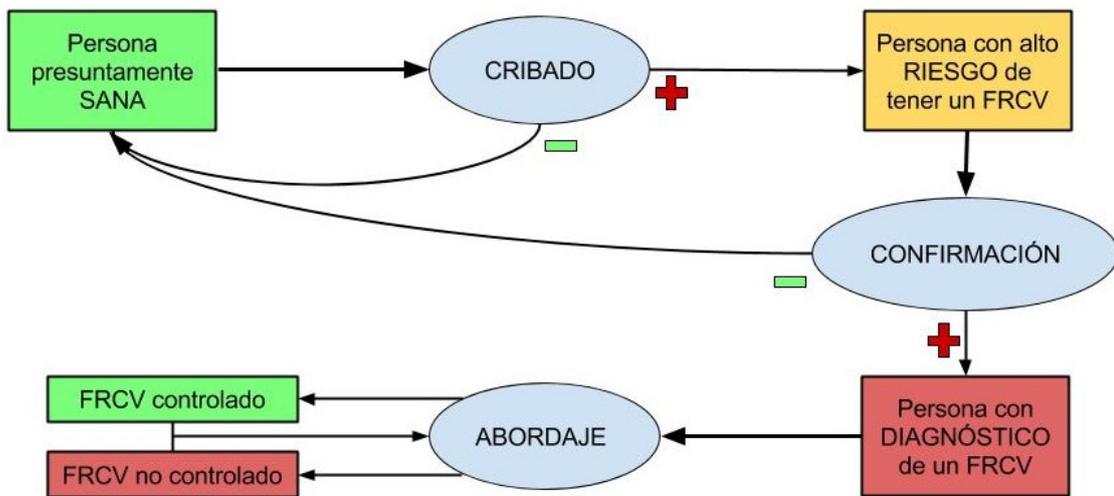
Las altas tasas de cribado de FRCV en nuestra cohorte, similares a otros estudios (139), parecen chocar con otras publicaciones previas que alertaban sobre el peor manejo del RCV en pacientes con enfermedad mental grave (21,59,60). Por ello, llegados a este punto, conviene profundizar en el concepto de manejo del RCV.

Una persona asintomática y que carece de un diagnóstico de un determinado FRCV no necesariamente es una persona que no presenta dicho FRCV. La HTA, la DM o la dislipemia pueden ser silentes, por ello es imprescindible un plan de acción preventivo que los detecte de forma precoz y así abordarlos para evitar que participen en el desarrollo de una ECV. Estas actividades preventivas se llaman cribado, suelen ser pruebas antropométricas o bioquímicas sencillas, sensibles y costo-económicas que permiten su aplicación poblacional.

Una vez la actividad de cribado es positiva (por ejemplo, cifras elevadas de glucemia, colesterolemia o presión arterial) se debe llevar a cabo una nueva exploración que oriente hacia el descarte o la confirmación diagnóstica del FRCV cribado. Si no se confirma, el paciente se vuelve a incluir en la estrategia de cribado que corresponda

(quizá con mayor frecuencia según el criterio clínico). Si se confirma el diagnóstico del FRCV, se debe abordar mediante el tratamiento y seguimiento que precise con el objetivo de tenerlo controlado (figura 2).

**Figura 2.** Manejo de un factor de riesgo cardiovascular (FRCV).



Así pues, el mero hecho de no tener registrado un diagnóstico no implica no presentar un FRCV (a veces silente) que define: puede existir un fallo en el cribado o en la confirmación. Igualmente, haber sido cribado tampoco implica que se haya actuado en consecuencia (con una nueva prueba que descarte o confirme el diagnóstico). Del mismo modo, el hecho de haber sido diagnosticado tampoco implica un abordaje correcto en busca de su control. El cribado, la confirmación y el abordaje de cada FRCV modificable objetivado son las tres actuaciones sanitarias claves en el correcto manejo del RCV en prevención primaria y, junto a otras, en prevención secundaria.

## **VI.6. Baja prevalencia de hipertensión arterial: ¿un problema en la eficacia del cribado?**

Como decíamos al final del epígrafe 2 de la Discusión (“Presencia de los FRCV en las personas con EQZ y en personas NETAP”), la HTA se presentaba con escasa frecuencia en ambos grupos de estudio y se descartaba el déficit de cribado como la causa. Sin embargo no se descartaba el riesgo de infra-diagnóstico, ya que realizar el cribado sólo representa llegar a la mitad del camino en el caso de un cribado positivo (que se completa con la confirmación o descarte diagnóstico). De hecho, planteaba una nueva cuestión: tal vez se realizaba el cribado con suficiente frecuencia, pero la mera realización y registro del cribado no implica un manejo diagnóstico correcto del FRCV. O lo que es lo mismo: una mayor proporción de pacientes con EQZ o TAP podrían haber sido cribados y obtener unas cifras elevadas de presión arterial que posteriormente no hubieran sido corroboradas ni descartadas en nuevas mediciones. Este grupo de personas, a las que definimos como “personas en riesgo de infra-diagnóstico” (PRID) de HTA fueron el objetivo de estudio de nuestro tercer trabajo. Concretamente se analizaba la diferencia entre los tres grupos en la proporción de PRID respecto al total de pacientes de cada grupo cribados pero no diagnosticados de HTA durante el periodo de estudio.

Dicho trabajo está en revisión por parte del Journal of Mental Health, con factor de impacto 1,691 (2016 Thomson Reuters Journal Citation Reports). A la fecha de finalizar la redacción de esta tesis todavía no se ha pronunciado al respecto, motivo por el que lamentablemente no podemos adjuntar este tercer artículo en ciernes.

En resumen, no hubo diferencias entre los grupos EQZ, NETAP y grupo control en cuanto a la proporción de pacientes que habían presentado cifras elevadas de presión arterial (sistólica mayor de 140 mmHg y/o diastólica mayor de 90 mmHg) en la última medición. La cifra media de presión arterial sistólica y diastólica fue significativamente más elevada en EQZ y NETAP, pero clínicamente irrelevante. Estos resultados se unen a los del artículo 2, descartando que un problema de infra-diagnóstico (o de infra-cribado) sea el motivo de la baja prevalencia e incidencia de HTA en los pacientes EQZ y NETAP.

Hay varias hipótesis que podrían hacer entender la baja presencia de HTA:

- EL TAP. Los fármacos neurolépticos presentan un potencial hipotensor porque bloqueadores del receptor alfa 1-adrenérgico (136,151). Aunque este efecto no ha sido profusamente estudiado, otros fármacos denominados alfa-1-bloqueantes (doxazosina, prazosina, terazosina) parecen mostrar una reducción de la presión arterial de 5 a 8 mmHg (152). Además, otros psicofármacos que habitualmente se usan de forma concomitante en los pacientes con enfermedad mental grave (benzodiazepinas u otros sedantes) podrían tener un efecto semejante.
- El tabaquismo. Indudablemente más frecuente en los grupos EQZ y NETAP, podría actuar como factor de confusión. Fumar también se ha relacionado con un efecto hipotensor (153) aunque esta afirmación queda en entredicho o refutada en otros estudios que abordan el efecto del hábito tabáquico sobre la presión arterial (154–156).
- Fiabilidad de los registros de presión arterial en la historia clínica informatizada. La puesta en práctica de planes preventivos universales con incentivos económicos puede ayudar a la concienciación de los profesionales sanitarios en su práctica y en su registro clínico informático. Valorando todas las opciones, algunos profesionales pudieron registrar aleatoriamente visitas y datos de presión arterial en la historia clínica de las personas sin cribar con la intención de cumplir un objetivo de calidad asistencial. De ser así, los grupos EQZ y NETAP podrían verse más afectados por este sesgo: la proporción de pacientes que no acuden a las consultas de atención primaria (donde realizar un cribado oportunista real y registrarlo) es presumiblemente mayor que en la población general. De todos modos, consideramos esta mala praxis completamente marginal y confiamos en que no representa trascendencia a nivel estadístico.

Estas hipótesis requieren de nuevos estudios con un diseño adecuado donde dilucidar su plausibilidad en la realidad clínica. En todo caso, la bibliografía disponible avala la escasa (157) o nula (74) asociación entre EQZ e HTA y el efecto hipotensor de

los fármacos antipsicóticos (9,136,157) pudiendo concluir que no existe un trato discriminatorio en cuanto a la eficacia del cribado.

Otro hallazgo interesante de nuestro tercer trabajo comprende una diferencia en el riesgo de infra-diagnóstico en cuanto al género (sobre todo en el grupo control, donde los varones del grupo control tuvieron un 22% de PRID frente al 13,1% de las mujeres). Aunque no era el objetivo ni el diseño adecuado, invita a realizar nuevos estudios sobre diferencias en el cribado de hombres y mujeres en población general.

## **VI.7. Limitaciones y fortalezas.**

La primera limitación a señalar es la que atañe indefectiblemente a los estudios de base poblacional basados en registros informáticos de la historia clínica (158). Este proyecto es un estudio retrospectivo, no en cuanto a diseño del estudio (diseño transversal en el primer caso y prospectivo a partir del artículo 2), sino en que se nutre de datos previos al inicio de la investigación.

En 2006 se produjo en Cataluña un punto de inflexión en cuanto a la utilidad y a la utilización de la historia clínica informatizada en atención primaria, tras unos años de maduración de los proyectos de incentivación económica (Acord de Gestió) y de informatización de la información clínica. A partir de dicho año, ambos proyectos convergieron en la creación del Sistema d'Informació dels Serveis d'Atenció Primària (SISAP), cuyo objetivo es, en resumen, mejorar la gestión clínica a través de indicadores de calidad basados en la información clínica registrada por los profesionales (159). De este modo, los sanitarios son incentivados a implementar el registro de las variables clínicas de sus pacientes y a realizar un adecuado control en términos poblacionales, y sus resultados se ponen en común con los de otros profesionales. Tanto la incentivación económica como la inmediata retroalimentación que cada profesional recibe (comparando los resultados de su población con los de otros profesionales de su centro o de su área de salud) suponen una estimulación que presumiblemente se traduce en una mejora de la calidad asistencial (160-162). De forma paralela, se desarrollaba el

SIDIAP, de índole investigadora, y su sub-grupo SIDIAPQ, de mayor calidad de registro y a los que ya hemos citado previamente (143,144,163).

En todo caso, los datos no fueron registrados con el objetivo de descartar las hipótesis que aquí planteamos: fueron recogidos de forma rutinaria con la idea de facilitar la práctica clínica diaria. En algunos datos concretos (apuntar una presión arterial o un IMC, adecuado ajuste diagnóstico-terapéutico) dicho registro fue incentivado mediante políticas de gestión que perseguían la correcta implementación de la historia clínica informatizada. El objetivo principal de estas políticas eran (y son, en todo sistema sanitario informatizado) definir mejor el estado de salud de una población, sus déficits sanitarios y la efectividad de las estrategias de mejora en cada ámbito. Otro objetivo es disponer de una base de datos de calidad para la investigación clínica, en general, aunque sin unos objetivos ni hipótesis concretas que aseguren la fiabilidad de los estudios específicos que se desarrollen. Confiamos en que la validación para investigación de la base de datos SIDIAPQ, con prevalencias de EQZ, obesidad o ictus similares a las esperadas según otros estudios no poblacionales, minimice este sesgo en nuestro caso concreto (144).

Otra limitación importante es el manejo de la información sobre fármacos antipsicóticos, ya que el diseño del estudio no permite un estudio fármaco-epidemiológico de calidad, tal como hemos repasado en el apartado 3 de la Discusión. También nos limita usar sólo los códigos diagnósticos para definir los FRCV, sin tener en cuenta el tratamiento farmacológico de estos factores: por ejemplo, una prescripción de fármacos antidiabéticos nos orientaría hacia DM aunque no constase el “etiquetado” diagnóstico. Las dosis acumuladas de antidiabéticos o hipolipemiantes (por ejemplo) nos podrían dar información sobre la gravedad del FRCV en un individuo concreto, aunque no era el objeto de esta tesis. En la misma línea, las comorbilidades de cada individuo habrían ayudado a un análisis más depurado (por ejemplo, la actividad de cribado debe ser más intensiva en el caso de pacientes con algún FRCV presente y aún más si está mal controlado, o con enfermedad renal crónica, o historia familiar de ECV joven, etc.).

Por último, el ámbito de la población estudiada. Nuestros estudios se sustentan sobre una población asignada y visitada por su médica/o de familia (del sistema

sanitario público) en algún momento de los seis años de estudio. Esta muestra no es representativa de la población general, ya que muchas personas prefieren el sistema privado de salud o sencillamente no acuden (o consultan sólo a los servicios de urgencias), por lo que no se incluyeron. Se estima que la población visitada por su equipo de atención primaria en nuestra área es generalmente alta (el 70% lo visitan anualmente, un 85% consultan al menos una vez en tres años consecutivos) (164) aunque no tenemos constancia de los datos específicos sobre EQZ o NETAP. Esta falta de vinculación supone un sesgo que, casi con toda certeza, adquiere trascendencia por afectar de forma más acusada a ambos grupos de estudio. Algunos estudios han mostrado que entre un tercio y un cuarto de los pacientes ingresados en el hospital con EQZ no recibieron un posterior seguimiento ni siquiera por los servicios ambulatorios de salud mental (165,166). Aunque como ya se ha comentado, los datos de SIDIAPQ confirman una prevalencia de EQZ similar a la esperada (144), el registro diagnóstico no implica que estos pacientes fuesen visitados durante los años de seguimiento del estudio.

Paradójicamente, también el ámbito de la Atención Primaria de Salud se considera, por su originalidad, una fortaleza. Nuestro diseño permite estudiar la realidad clínica de los pacientes con EQZ o NETAP en un ámbito diferente del que habitualmente se estudia: la atención especializada. La medicina familiar debe estar involucrada en la detección y manejo de la salud física de los pacientes con enfermedad mental grave, si no totalmente, al menos sí parcialmente (21).

Aunque un estudio poblacional no permite sentencias definitivas sobre la estigmatización, desde luego no parece que los grupos EQZ y NETAP estudiados hayan sufrido un trato discriminatorio en cuanto a su manejo en la prevención primaria del RCV. Por supuesto debemos reiterar la crítica sobre la validez: no podemos saber cuántos pacientes EQZ y NETAP no han sido visitados por su equipo de atención primaria, y por tanto han quedado excluidos. Lo que sí podríamos postular es que el manejo de aquellas personas con EQZ o NETAP incluidas es muy similar (o más intenso) que en el grupo control. Esta conclusión resulta trascendente de cara al diseño de estrategias específicas que mejoren la morbi-mortalidad CV en estos grupos de alto RCV.

**VII. FINALIZACIÓN DEL  
PROYECTO.  
PROYECTOS FUTUROS**

---

## **VII.1. Finalización del proyecto inicial.**

Los tres trabajos originales que hemos descrito previamente permiten asegurar cierta fortaleza en cuanto a los datos de la cohorte estudiada. Conocemos los datos sobre diagnóstico de EQZ y de prescripción de TAP. Disponemos de la última fecha de las medidas antropométricas y bioquímicas respectivas al cribado de FRCV hasta 2011. Conocemos la fecha de diagnóstico de los FRCV (si existe y se produjo durante el periodo 2006-2011) y hemos analizado sus medidas de frecuencia en nuestros tres grupos, concluyendo que son coherentes con la literatura disponible. Hemos descartado que exista un problema de infra-cribado y de infra-diagnóstico de FRCV en los grupos EQZ y NETAP, lo que valida los datos de incidencia y prevalencia obtenidos para dichos FRCV. Podríamos decir que es un punto de salida muy consistente para iniciar el estudio de la incidencia de ECV letal y no letal en esta cohorte.

### **VII.1.1. Diseño.**

La población será la misma estudiada en los artículos 2 y 3 (adultos visitados en su equipo de atención primaria durante 2006-2011). Los criterios de inclusión y de exclusión son los descritos previamente para los artículos 2 y 3. La fuente de datos será SIDIAPQ, y se complementará con datos hospitalarios de CMBD. Los datos de mortalidad procederán del INE o bien del Observatori- AQuAS.

### **VII.1.2. Variables.**

- Para definir los grupos se mantienen las definiciones descritas de EQZ y NETAP. La fecha del diagnóstico de EQZ o del inicio de TAP no se valora pues es previa a 2006.
- Junto a las variables demográficas ya estudiadas (género, edad, frecuentación) se dispondrá del índice MEDEA.

*- Finalización del proyecto. Proyectos futuros -*

- Las variables independientes clínicas serán las correspondientes a: registro diagnóstico de FRCV (tabaquismo, obesidad, DM, dislipemia, HTA), última medida antropométrica o bioquímica correspondiente a dichos FRCV (respectivamente: fuma sí/no, IMC y perímetro abdominal, glucemia en ayunas, colesterol total sérico, PAS y PAD).
- El TAP viene definido por la dosis de cada principio activo antipsicótico. Se estudiarán, probablemente, de forma global para simplificar los análisis, fármacos antipsicóticos típicos (haloperidol y levopromazina) y atípicos (clozapina, olanzapina, quetiapina, risperidona, ziprasidona, amisulpirida, paliperidona y aripiprazol).
- Variable dependiente principal: se define como ECV (coronariopatía, cerebrovascular, arteriopatía periférica) según los códigos CIE-10:
- Causa de mortalidad: se estudia con dos valores posibles: mortalidad de causa CV, mortalidad por otra causa. Será evidentemente nula en todos los individuos que no hayan fallecido al final del año 2011.
- Variable “motivo de salida de la cohorte”: además del diagnóstico de una ECV, la mortalidad y el traslado de centro (en el caso de producirse) se estudiarán con su fecha para ajustar el tiempo de seguimiento de cada individuo.

**VII.1.3. Análisis estadístico.**

Análisis de supervivencia de Cox. Se realizará el análisis teniendo en cuenta el número de días que permanece cada paciente en la cohorte. La variable dependiente es la aparición de ECV. La regresión multivariante del análisis de Cox permite evaluar las co-variables (presencia de uno o varios FRCV) consideradas posibles factores de confusión. Podremos realizar dos análisis independientes, diferenciados según la incorporación de los pacientes de los grupos de estudio, es decir:

*- Finalización del proyecto. Proyectos futuros -*

- sólo pacientes prevalentes antes de 2006 (EQZ= 4911 personas, NETAP= 4157 personas), en este caso toda la cohorte comienza el seguimiento al inicio de 2006.
- sólo incidentes (EQZ: 7051-4911, NETAP: 23940 – 4157). Día de inicio:
  - Grupo control: desde el primer día de 2006,
  - Grupo EQZ: desde el día de diagnóstico,
  - Grupo NETAP: desde el primer día que inicia TAP

Motivo y fecha de salida de la cohorte:

- Traslados (fuera del ICS): día del traslado
- Pacientes fallecidos: día de la defunción
- Pacientes con evento CV: fecha del primer evento registrado (coronariopatía, cerebrovascular, arteriopatía periférica)

## **VII.2. Proyectos futuros.**

- Estudio de la proporción de pacientes con obesidad como único FRCV metabólico (“obesos sanos”). Podrían existir tanto en NETAP como en EQZ una proporción de pacientes con obesidad mayor que en la población general, sería interesante estudiar su relación con la mortalidad CV y con la mortalidad global.

- Causas de mortalidad: disponer del registro completo de causas de mortalidad permitiría ampliar el estudio. Un proyecto atractivo sería analizar la asociación entre el uso de TAP y la incidencia de muerte por causas no naturales.

- Los resultados de este proyecto inicial pueden plantear dudas sobre la trascendencia de cada FRCV en las poblaciones EQZ y NETAP. Es posible que el peso específico sobre la morbilidad y mortalidad CV que represente cada FRCV no sea la misma que en población general, abriendo la puerta al cálculo de una nueva herramienta de estimación de RCV específica del tipo REGICOR más eficiente en estos pacientes.

## **VIII. CONCLUSIONES**

---

*- Conclusiones -*

La presencia de los FRCV observada en el ámbito de la atención primaria de salud en Cataluña fue similar o mayor en grupos de estudio (EQZ y NETAP) en comparación con el grupo control. Es especialmente notable la presencia de tabaquismo a pesar de recibir un menor cribado durante el periodo 2006-2011.

La excepción es la HTA, cuya incidencia y prevalencia fue menor en ambos grupos de estudio y sin diferencias entre ambos. Esta menor presencia de HTA no se pudo atribuir al cribado, puesto que los pacientes con EQZ y NETAP recibieron el cribado con una frecuencia similar o mayor a los pacientes del grupo control. Posteriormente, se descartó en el tercer trabajo que la causa fuese un cribado ineficaz.

La mayor presencia de obesidad y diabetes en EQZ respecto a NETAP, que se corrobora en prevalencia e incidencia, orientan hacia un carácter sistemático de la EQZ, aunque el TAP aumentaba la prevalencia de obesidad y DM dentro de este grupo. En todo caso, se requieren nuevos estudios que analicen mejor el papel del TAP y cuyas diferencias estadísticas afiancen los presentes resultados.

El cribado de todos los FRCV (excepto tabaquismo) en los pacientes afectados por la EQZ o bien en TAP por otra patología se llevó a cabo con la misma o mayor frecuencia que en el grupo control. Por tanto, se descarta globalmente el cribado como causa de infra-diagnóstico en NETAP y, en EQZ, para HTA.

Ahora conocemos mejor los FRCV de la cohorte, su presencia y su cribado, lo cual nos empodera para continuar profundizando en la enfermedad CV y su mortalidad asociada en las personas con EQZ y con TAP.

## **IX. BIBLIOGRAFÍA**

---

- Bibliografía -

1. *Asociación Americana de Psiquiatría. Espectro de la esquizofrenia y otros trastornos psicóticos. En: Manual diagnóstico y estadístico de los trastornos mentales (DSM-5®), 5a Ed Arlington, VA, Asociación Americana de Psiquiatría, 2014.*
2. *Haro JM, Palacin C, Vilagut G, Romera B, Codony M, Autonell J, et al. [Epidemiology of mental disorders in Spain: methods and participation in the ESEMeD-Spain project]. Actas Esp Psiquiatr. 2003;31(4):182-91.*
3. *Ayuso-Mateos JL, Gutierrez-Recacha P, Haro JM, Chisholm D. Estimating the prevalence of schizophrenia in Spain using a disease model. Schizophr Res. 2006;86(1-3):194-201.*
4. *Hennekens CH, Hennekens AR, Hollar D, Casey DE. Schizophrenia and increased risks of cardiovascular disease. Am Heart J. 2005;150(6):1115-21.*
5. *Laursen TM, Munk-Olsen T, Vestergaard M. Life expectancy and cardiovascular mortality in persons with schizophrenia. Curr Opin Psychiatry. 2012;25(2):83-8.*
6. *Laursen TM, Wahlbeck K, Hällgren J, Westman J, Ösby U, Alinaghizadeh H, et al. Life Expectancy and Death by Diseases of the Circulatory System in Patients with Bipolar Disorder or Schizophrenia in the Nordic Countries. PLoS ONE. 2013;8(6):e67133.*
7. *Brown S. Excess mortality of schizophrenia. A meta-analysis. Br J Psychiatry. 1997;171:502-8.*
8. *Brown S, Kim M, Mitchell C, Inskip H. Twenty-five year mortality of a community cohort with schizophrenia. Br J Psychiatry. 2010;196(2):116-21.*
9. *Correll CU, Detraux J, De Lepeleire J, De Hert M. Effects of antipsychotics, antidepressants and mood stabilizers on risk for physical diseases in people with schizophrenia, depression and bipolar disorder. World Psychiatry. 2015;14(2):119-36.*
10. *Nordentoft M, Wahlbeck K, Hallgren J, Westman J, Osby U, Alinaghizadeh H, et al. Excess mortality, causes of death and life expectancy in 270,770 patients with recent onset of mental disorders in Denmark, Finland and Sweden. PloS One. 2013;8(1):e55176.*
11. *Sweeting J, Duflou J, Semsarian C. Postmortem analysis of cardiovascular deaths in schizophrenia: a 10-year review. Schizophr Res. 2013;150(2-3):398-403.*
12. *Castillo Sanchez M, Fabregas Escurriola M, Berge Baquero D, Goday Arno A, Valles Callol JA. Psicosis, riesgo cardiovascular y mortalidad asociada: ¿vamos por el buen camino? Clin Investig Arterioscler. 2014;26(1):23-32.*
13. *Tiihonen J, Lönnqvist J, Wahlbeck K, Klaukka T, Niskanen L, Tanskanen A, et al. 11-year follow-up of mortality in patients with schizophrenia: a population-based cohort study (FIN11 study). The Lancet. 374(9690):620-7.*
14. *Brown S, Birtwistle J, Roe L, Thompson C. The unhealthy lifestyle of people with schizophrenia. Psychol Med. 1999;29(3):697-701.*
15. *Lohr JB, Flynn K. Smoking and schizophrenia. Schizophr Res. 1992;8(2):93-102.*
16. *Gurillo P, Jauhar S, Murray RM, MacCabe JH. Does tobacco use cause psychosis? Systematic review and meta-analysis. Lancet Psychiatry. 2015;2(8):718-25.*

- Bibliografía -

17. Koivukangas J, Tammelin T, Kaakinen M, Maki P, Moilanen I, Taanila A, et al. Physical activity and fitness in adolescents at risk for psychosis within the Northern Finland 1986 Birth Cohort. *Schizophr Res.* febrero de 2010;116(2-3):152-8.
18. McCreadie R, Macdonald E, Blacklock C, Tilak-Singh D, Wiles D, Halliday J, et al. Dietary intake of schizophrenic patients in Nithsdale, Scotland: case-control study. *BMJ.* 1998;317(7161):784-5.
19. Samele C, Patel M, Boydell J, Leese M, Wessely S, Murray R. Physical illness and lifestyle risk factors in people with their first presentation of psychosis. *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol.* 2007;42(2):117-24.
20. Osborn DPJ, King MB, Nazareth I. Participation in screening for cardiovascular risk by people with schizophrenia or similar mental illnesses: cross sectional study in general practice. *BMJ.* 2003;326(7399):1122-3.
21. Lawrence D, Kisely S. Inequalities in healthcare provision for people with severe mental illness. *J Psychopharmacol.* 2010;24(4 Suppl):61-8.
22. DE Hert M, Correll CU, Bobes J, Cetkovich-Bakmas M, Cohen D, Asai I, et al. Physical illness in patients with severe mental disorders. I. Prevalence, impact of medications and disparities in health care. *World Psychiatry.* 2011;10(1):52-77.
23. Hansen T, Ingason A, Djurovic S, Melle I, Fenger M, Gustafsson O, et al. At-risk variant in TCF7L2 for type II diabetes increases risk of schizophrenia. *Biol Psychiatry.* 2011;70(1):59-63.
24. Foley DL, Mackinnon A, Morgan VA, Watts GF, Castle DJ, Waterreus A, et al. Common familial risk factors for schizophrenia and diabetes mellitus. *Aust N Z J Psychiatry.* 2016;50(5):488-94.
25. Lawford BR, Barnes M, Morris CP, Noble EP, Nyst P, Heslop K, et al. Dopamine 2 Receptor Genes Are Associated with Raised Blood Glucose in Schizophrenia. *Can J Psychiatry.* 2016;61(5):291-7.
26. Geller V, Friger M, Sela B-A, Levine J. Elevated homocysteine level in siblings of patients with schizophrenia. *Psychiatry Res.* 2013;210(3):769-72.
27. Applebaum J, Shimon H, Sela B-A, Belmaker RH, Levine J. Homocysteine levels in newly admitted schizophrenic patients. *J Psychiatr Res.* 2004;38(4):413-6.
28. Levine J, Stahl Z, Sela BA, Gavendo S, Ruderman V, Belmaker RH. Elevated homocysteine levels in young male patients with schizophrenia. *Am J Psychiatry.* 2002;159(10):1790-2.
29. Dehghan A, Dupuis J, Barbalic M, Bis JC, Eiriksdottir G, Lu C, et al. Meta-analysis of genome-wide association studies in >80 000 subjects identifies multiple loci for C-reactive protein levels. *Circulation.* 2011;123(7):731-8.
30. Sicras-Mainar A, Rejas-Gutierrez J, Navarro-Artieda R, Blanca-Tamayo M. C-reactive protein as a marker of cardiovascular disease in patients with a schizophrenia spectrum disorder treated in routine medical practice. *Eur Psychiatry.* 2013;28(3):161-7.
31. Miller BJ, Culpepper N, Rapaport MH. C-reactive protein levels in schizophrenia: a review and meta-analysis. *Clin Schizophr Relat Psychoses.* 2014;7(4):223-30.

- Bibliografia -

32. *Wium-Andersen MK, Orsted DD, Nordestgaard BG. Elevated C-reactive protein associated with late- and very-late-onset schizophrenia in the general population: a prospective study. Schizophr Bull. 2014;40(5):1117-27.*
33. *Wium-Andersen MK, Orsted DD, Nordestgaard BG. Elevated C-reactive protein and late-onset bipolar disorder in 78 809 individuals from the general population. Br J Psychiatry. 2016;208(2):138-45.*
34. *Inoshita M, Numata S, Tajima A, Kinoshita M, Umehara H, Nakataki M, et al. A significant causal association between C-reactive protein levels and schizophrenia. Sci Rep. 2016;6:26105.*
35. *Metcalf SA, Jones PB, Nordstrom T, Timonen M, Maki P, Miettunen J, et al. Serum C-reactive protein in adolescence and risk of schizophrenia in adulthood: A prospective birth cohort study. Brain Behav Immun. 2017;59:253-9.*
36. *Lee EE, Hong S, Martin AS, Eyer LT, Jeste DV. Inflammation in Schizophrenia: Cytokine Levels and Their Relationships to Demographic and Clinical Variables. Am J Geriatr Psychiatry. 2017;25(1):50-61.*
37. *Fernandes BS, Steiner J, Bernstein H-G, Dodd S, Pasco JA, Dean OM, et al. C-reactive protein is increased in schizophrenia but is not altered by antipsychotics: meta-analysis and implications. Mol Psychiatry. 2016;21(4):554-64.*
38. *Prins BP, Abbasi A, Wong A, Vaez A, Nolte I, Franceschini N, et al. Investigating the Causal Relationship of C-Reactive Protein with 32 Complex Somatic and Psychiatric Outcomes: A Large-Scale Cross-Consortium Mendelian Randomization Study. PLoS Med. 2016;13(6):e1001976.*
39. *Kirkpatrick B, Miller B, Garcia-Rizo C, Fernandez-Egea E. Schizophrenia: a systemic disorder. Clin Schizophr Relat Psychoses. 2014;8(2):73-9.*
40. *Mitchell AJ, Dinan TG. Schizophrenia: a multisystem disease? J Psychopharmacol. 2010;24(4\_supplement):5-7.*
41. *Kirkpatrick B, Miller BJ, Garcia-Rizo C, Fernandez-Egea E, Bernardo M. Is abnormal glucose tolerance in antipsychotic-naïve patients with nonaffective psychosis confounded by poor health habits? Schizophr Bull. 2012;38(2):280-284.*
42. *Fernandez-Egea E, Bernardo M, Donner T, Conget I, Parellada E, Justicia A, et al. Metabolic profile of antipsychotic-naïve individuals with non-affective psychosis. Br J Psychiatry. 2009;194(5):434-8.*
43. *Ryan MCM, Collins P, Thakore JH. Impaired fasting glucose tolerance in first-episode, drug-naïve patients with schizophrenia. Am J Psychiatry. 2003;160(2):284-9.*
44. *Spelman LM, Walsh PI, Sharifi N, Collins P, Thakore JH. Impaired glucose tolerance in first-episode drug-naïve patients with schizophrenia. Diabet Med J. 2007;24(5):481-5.*
45. *Padmavati R, McCreadie RG, Tirupati S. Low prevalence of obesity and metabolic syndrome in never-treated chronic schizophrenia. Schizophr Res. 2010;121(1-3):199-202.*

- Bibliografía -

46. *Vancampfort D, Wampers M, Mitchell AJ, Correll CU, De Herdt A, Probst M, et al. A meta-analysis of cardio-metabolic abnormalities in drug naive, first-episode and multi-episode patients with schizophrenia versus general population controls. World Psychiatry. 2013;12(3):240-50.*
47. *Mitchell AJ, Vancampfort D, De Herdt A, Yu W, De Hert M. Is the prevalence of metabolic syndrome and metabolic abnormalities increased in early schizophrenia? A comparative meta-analysis of first episode, untreated and treated patients. Schizophr Bull. 2013;39(2):295-305.*
48. *Elman I, Adler CM, Malhotra AK, Bir C, Pickar D, Breier A. Effect of acute metabolic stress on pituitary-adrenal axis activation in patients with schizophrenia. Am J Psychiatry. 1998;155(7):979-81.*
49. *Kaneda Y, Fujii A, Ohmori T. The hypothalamic-pituitary-adrenal axis in chronic schizophrenic patients long-term treated with neuroleptics. Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry. 2002;26(5):935-8.*
50. *Fond G, d'Albis M-A, Jamain S, Tamouza R, Arango C, Fleischhacker WW, et al. The Promise of Biological Markers for Treatment Response in First-Episode Psychosis: A Systematic Review. Schizophr Bull. 2015;41(3):559-73.*
51. *Reaven GM. Banting lecture 1988. Role of insulin resistance in human disease. Diabetes. 1988;37(12):1595-607.*
52. *Executive Summary of The Third Report of The National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, And Treatment of High Blood Cholesterol In Adults (Adult Treatment Panel III). JAMA. 2001;285(19):2486-97.*
53. *Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III) final report. Circulation. 2002;106(25):3143-421.*
54. *Pischon T, Boeing H, Hoffmann K, Bergmann M, Schulze MB, Overvad K, et al. General and abdominal adiposity and risk of death in Europe. N Engl J Med. 2008;359(20):2105-20.*
55. *Lavie CJ, Osman AF, Milani RV, Mehra MR. Body composition and prognosis in chronic systolic heart failure: the obesity paradox. Am J Cardiol. 2003;91(7):891-4.*
56. *Curtis JP, Selzer JG, Wang Y, Rathore SS, Jovin IS, Jadbabaie F, et al. The obesity paradox: body mass index and outcomes in patients with heart failure. Arch Intern Med. 2005;165(1):55-61.*
57. *Romero-Corral A, Montori VM, Somers VK, Korinek J, Thomas RJ, Allison TG, et al. Association of bodyweight with total mortality and with cardiovascular events in coronary artery disease: a systematic review of cohort studies. Lancet. 2006;368(9536):666-78.*
58. *Correll CU. Balancing efficacy and safety in treatment with antipsychotics. CNS Spectr. 2007;12(10 Suppl 17):12-20, 35.*
59. *Smith DJ, Langan J, McLean G, Guthrie B, Mercer SW. Schizophrenia is associated with excess multiple physical-health comorbidities but low levels of recorded cardiovascular disease in primary care: cross-sectional study. BMJ Open. 2013;3(4).*

- Bibliografía -

60. Bernardo M, Canas F, Banegas JR, Casademont J, Riesgo Y, Varela C. Prevalence and awareness of cardiovascular risk factors in patients with schizophrenia: a cross-sectional study in a low cardiovascular disease risk geographical area. *Eur Psychiatry*. 2009;24(7):431-441.
61. Lieberman JA, Stroup TS, McEvoy JP, Swartz MS, Rosenheck RA, Perkins DO, et al. Effectiveness of antipsychotic drugs in patients with chronic schizophrenia. *N Engl J Med*. 2005;353(12):1209-23.
62. McEvoy JP, Meyer JM, Goff DC, Nasrallah HA, Davis SM, Sullivan L, et al. Prevalence of the metabolic syndrome in patients with schizophrenia: baseline results from the Clinical Antipsychotic Trials of Intervention Effectiveness (CATIE) schizophrenia trial and comparison with national estimates from NHANES III. *Schizophr Res*. 2005;80(1):19-32.
63. Bobes J, Arango C, Aranda P, Carmena R, Garcia-Garcia M, Rejas J. Cardiovascular and metabolic risk in outpatients with schizophrenia treated with antipsychotics: results of the CLAMORS Study. *Schizophr Res*. 2007;90(1-3):162-73.
64. Wilson PW, D'Agostino RB, Levy D, Belanger AM, Silbershatz H, Kannel WB. Prediction of coronary heart disease using risk factor categories. *Circulation*. 1998;97(18):1837-47.
65. Conroy RM, Pyorala K, Fitzgerald AP, Sans S, Menotti A, De Backer G, et al. Estimation of ten-year risk of fatal cardiovascular disease in Europe: the SCORE project. *Eur Heart J*. 2003;24(11):987-1003.
66. Redelmeier DA, Tan SH, Booth GL. The treatment of unrelated disorders in patients with chronic medical diseases. *N Engl J Med*. 1998;338(21):1516-20.
67. Phutane VH, Tek C, Chwastiak L, Ratliff JC, Ozyuksel B, Woods SW, et al. Cardiovascular risk in a first-episode psychosis sample: a «critical period» for prevention? *Schizophr Res*. 2011;127(1-3):257-61.
68. Srihari VH, Phutane VH, Ozkan B, Chwastiak L, Ratliff JC, Woods SW, et al. Cardiovascular mortality in schizophrenia: defining a critical period for prevention. *Schizophr Res*. 2013;146(1-3):64-8.
69. Eichler K, Puhan MA, Steurer J, Bachmann LM. Prediction of first coronary events with the Framingham score: a systematic review. *Am Heart J*. 2007;153(5):722-31, 731.e1-8.
70. Marrugat J, Solanas P, D'Agostino R, Sullivan L, Ordovas J, Cerdán F, et al. Estimación del riesgo coronario en España mediante la ecuación de Framingham calibrada. *Rev Esp Cardiol*. 2003;56(03):253-61.
71. Marrugat J, Subirana I, Comin E, Cabezas C, Vila J, Elosua R, et al. Validity of an adaptation of the Framingham cardiovascular risk function: the VERIFICA Study. *J Epidemiol Community Health*. 2007;61(1):40-7.
72. Darba J, Kaskens L, Aranda P, Arango C, Bobes J, Carmena R, et al. A simulation model to estimate 10-year risk of coronary heart disease events in patients with schizophrenia spectrum disorders treated with second-generation antipsychotic drugs. *Ann Clin Psychiatry*. 2013;25(1):17-26.

- Bibliografía -

73. Osborn DPJ, Hardoon S, Omar RZ, Holt RIG, King M, Larsen J, et al. Cardiovascular risk prediction models for people with severe mental illness: results from the prediction and management of cardiovascular risk in people with severe mental illnesses (PRIMROSE) research program. *JAMA Psychiatry*. 2015;72(2):143-51.
74. Foguet-Boreu Q, Fernandez San Martin MI, Flores Mateo G, Zabaleta Del Olmo E, Ayerbe Garcia-Morzon L, Perez-Pinar Lopez M, et al. Cardiovascular risk assessment in patients with a severe mental illness: a systematic review and meta-analysis. *BMC Psychiatry*. 2016;16(1):141.
75. McDermott S, Moran R, Platt T, Isaac T, Wood H, Dasari S. Heart disease, schizophrenia, and affective psychoses: epidemiology of risk in primary care. *Community Ment Health J*. 2005;41(6):747-55.
76. Curkendall SM, Mo J, Glasser DB, Rose Stang M, Jones JK. Cardiovascular disease in patients with schizophrenia in Saskatchewan, Canada. *J Clin Psychiatry*. 2004;65(5):715-20.
77. Bresee LC, Majumdar SR, Patten SB, Johnson JA. Prevalence of cardiovascular risk factors and disease in people with schizophrenia: a population-based study. *Schizophr Res*. 2010;117(1):75-82.
78. Wu S-I, Chen S-C, Liu S-I, Sun F-J, Juang JJM, Lee H-C, et al. Relative Risk of Acute Myocardial Infarction in People with Schizophrenia and Bipolar Disorder: A Population-Based Cohort Study. *PloS One*. 2015;10(8):e0134763.
79. Fan Z, Wu Y, Shen J, Ji T, Zhan R. Schizophrenia and the risk of cardiovascular diseases: a meta-analysis of thirteen cohort studies. *J Psychiatr Res*. 2013;47(11):1549-56.
80. Osby U, Correia N, Brandt L, Ekblom A, Sparen P. Time trends in schizophrenia mortality in Stockholm county, Sweden: cohort study. *BMJ*. 2000;321(7259):483-4.
81. Osborn DPJ, Levy G, Nazareth I, Petersen I, Islam A, King MB. Relative risk of cardiovascular and cancer mortality in people with severe mental illness from the United Kingdom's General Practice Research Database. *Arch Gen Psychiatry*. 2007;64(2):242-9.
82. Joukamaa M, Heliovaara M, Knekt P, Aromaa A, Raitasalo R, Lehtinen V. Mental disorders and cause-specific mortality. *Br J Psychiatry*. 2001;179:498-502.
83. Kiviniemi M, Suvisaari J, Pirkola S, Hakkinen U, Isohanni M, Hakko H. Regional differences in five-year mortality after a first episode of schizophrenia in Finland. *Psychiatr Serv Wash DC*. 2010;61(3):272-9.
84. Kilbourne AM, Morden NE, Austin K, Ilgen M, McCarthy JF, Dalack G, et al. Excess heart-disease-related mortality in a national study of patients with mental disorders: identifying modifiable risk factors. *Gen Hosp Psychiatry*. 2009;31(6):555-63.
85. Morden NE, Lai Z, Goodrich DE, MacKenzie T, McCarthy JF, Austin K, et al. Eight-year trends of cardiometabolic morbidity and mortality in patients with schizophrenia. *Gen Hosp Psychiatry*. 2012;34(4):368-79.

- Bibliografía -

86. *Ministerio de Sanidad y Consumo de España. 1ª Conferencia de Prevención y Promoción de la Salud en la Práctica Clínica en España. Prevención cardiovascular. Ediciones SEMFyC. Ediciones SEMFyC; 2007. Disponible en: <http://www.msssi.gob.es/profesionales/saludPublica/prevPromocion/docs/prevencionCardiovascular.pdf>*
87. *Druss BG, Bradford WD, Rosenheck RA, Radford MJ, Krumholz HM. Quality of medical care and excess mortality in older patients with mental disorders. Arch Gen Psychiatry. 2001;58(6):565-572.*
88. *Lawrence DM, Holman CDJ, Jablensky AV, Hobbs MST. Death rate from ischaemic heart disease in Western Australian psychiatric patients 1980-1998. Br J Psychiatry. 2003;182:31-6.*
89. *Laursen TM, Munk-Olsen T, Agerbo E, Gasse C, Mortensen PB. Somatic hospital contacts, invasive cardiac procedures, and mortality from heart disease in patients with severe mental disorder. Arch Gen Psychiatry. 2009;66(7):713-720.*
90. *Mitchell AJ, Lord O. Do deficits in cardiac care influence high mortality rates in schizophrenia? A systematic review and pooled analysis. J Psychopharmacol. 2010;24(4 Suppl):69-80.*
91. *Woodhead C, Ashworth M, Broadbent M, Callard F, Hotopf M, Schofield P, et al. Cardiovascular disease treatment among patients with severe mental illness: a data linkage study between primary and secondary care. Br J Gen Pract. 2016;66(647):e374.*
92. *Boden R, Molin E, Jernberg T, Kieler H, Lindahl B, Sundstrom J. Higher mortality after myocardial infarction in patients with severe mental illness: a nationwide cohort study. J Intern Med. 2015;277(6):727-36.*
93. *Peuskens J. Risperidone in the treatment of patients with chronic schizophrenia: a multi-national, multi-centre, double-blind, parallel-group study versus haloperidol. Risperidone Study Group. Br J Psychiatry J. 1995;166(6):712-26; discussion 727-733.*
94. *Tollefson GD, Beasley CMJ, Tran PV, Street JS, Krueger JA, Tamura RN, et al. Olanzapine versus haloperidol in the treatment of schizophrenia and schizoaffective and schizophreniform disorders: results of an international collaborative trial. Am J Psychiatry. 1997;154(4):457-65.*
95. *Carman J, Peuskens J, Vangeneugden A. Risperidone in the treatment of negative symptoms of schizophrenia: a meta-analysis. Int Clin Psychopharmacol. 1995;10(4):207-13.*
96. *Leucht S, Corves C, Arbter D, Engel RR, Li C, Davis JM. Second-generation versus first-generation antipsychotic drugs for schizophrenia: a meta-analysis. Lancet. 2009;373(9657):31-41.*
97. *Allison DB, Mentore JL, Heo M, Chandler LP, Cappelleri JC, Infante MC, et al. Antipsychotic-induced weight gain: a comprehensive research synthesis. Am J Psychiatry. 1999;156(11):1686-96.*
98. *Hasnain M, Vieweg WVR, Fredrickson SK, Beatty-Brooks M, Fernandez A, Pandurangi AK. Clinical monitoring and management of the metabolic syndrome in patients receiving atypical antipsychotic medications. Prim Care Diabetes. 2009;3(1):5-15.*
99. *American Diabetes Association, American Psychiatric Association, American Association of Clinical Endocrinologists, North American Association for the Study of Obesity. Consensus*

- Bibliografia -

- development conference on antipsychotic drugs and obesity and diabetes. *Diabetes Care*. 2004;27(2):596-601.
100. Scigliano G, Ronchetti G. Antipsychotic-induced metabolic and cardiovascular side effects in schizophrenia: a novel mechanistic hypothesis. *CNS Drugs*. 2013;27(4):249-57.
101. Garcia-Tornadu I, Ornstein AM, Chamson-Reig A, Wheeler MB, Hill DJ, Arany E, et al. Disruption of the dopamine d2 receptor impairs insulin secretion and causes glucose intolerance. *Endocrinology*. 2010;151(4):1441-50.
102. Ratliff JC, Palmese LB, Reutenauer EL, Srihari VH, Tek C. Obese schizophrenia spectrum patients have significantly higher 10-year general cardiovascular risk and vascular ages than obese individuals without severe mental illness. *Psychosomatics*. 2013;54(1):67-73.
103. Kessing LV, Thomsen AF, Mogensen UB, Andersen PK. Treatment with antipsychotics and the risk of diabetes in clinical practice. *Br J Psychiatry*. 2010;197(4):266-71.
104. Gianfrancesco FD, Grogg AL, Mahmoud RA, Wang R, Nasrallah HA. Differential effects of risperidone, olanzapine, clozapine, and conventional antipsychotics on type 2 diabetes: findings from a large health plan database. *J Clin Psychiatry*. 2002;63(10):920-30.
105. Almeras N, Despres J-P, Villeneuve J, Demers M-F, Roy M-A, Cadrin C, et al. Development of an atherogenic metabolic risk factor profile associated with the use of atypical antipsychotics. *J Clin Psychiatry*. 2004;65(4):557-64.
106. Lindenmayer J-P, Czobor P, Volavka J, Citrome L, Sheitman B, McEvoy JP, et al. Changes in glucose and cholesterol levels in patients with schizophrenia treated with typical or atypical antipsychotics. *Am J Psychiatry*. 2003;160(2):290-6.
107. Dixon L, Weiden P, Delahanty J, Goldberg R, Postrado L, Lucksted A, et al. Prevalence and correlates of diabetes in national schizophrenia samples. *Schizophr Bull*. 2000;26(4):903-12.
108. Newcomer JW, Haupt DW, Fucetola R, Melson AK, Schweiger JA, Cooper BP, et al. Abnormalities in glucose regulation during antipsychotic treatment of schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry*. 2002;59(4):337-45.
109. De Hert M, Schreurs V, Sweers K, Van Eyck D, Hanssens L, Sinko S, et al. Typical and atypical antipsychotics differentially affect long-term incidence rates of the metabolic syndrome in first-episode patients with schizophrenia: a retrospective chart review. *Schizophr Res*. 2008;101(1-3):295-303.
110. Zhang Z-J, Yao Z-J, Liu W, Fang Q, Reynolds GP. Effects of antipsychotics on fat deposition and changes in leptin and insulin levels. Magnetic resonance imaging study of previously untreated people with schizophrenia. *Br J Psychiatry* 2004;184:58-62.
111. Siskind DJ, Leung J, Russell AW, Wysoczanski D, Kisely S. Metformin for Clozapine Associated Obesity: A Systematic Review and Meta-Analysis. *PloS One*. 2016;11(6):e0156208.
112. 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(6):291-302.

- Bibliografia -

113. Liao C-H, Chang C-S, Wei W-C, Chang S-N, Liao C-C, Lane H-Y, et al. Schizophrenia patients at higher risk of diabetes, hypertension and hyperlipidemia: a population-based study. *Schizophr Res.* 2011;126(1-3):110-6.
114. Foley DL, Morley KI. Systematic review of early cardiometabolic outcomes of the first treated episode of psychosis. *Arch Gen Psychiatry.* 2011;68(6):609–616.
115. Fleischhacker WW, Siu CO, Boden R, Pappadopulos E, Karayal ON, Kahn RS. Metabolic risk factors in first-episode schizophrenia: baseline prevalence and course analysed from the European First-Episode Schizophrenia Trial. *Int J Neuropsychopharmacol.* 2013;16(5):987-95.
116. Goff DC, Henderson DC, Amico E. Cigarette smoking in schizophrenia: relationship to psychopathology and medication side effects. *Am J Psychiatry.* 1992;149(9):1189-94.
117. Haslemo T, Eikeseth PH, Tanum L, Molden E, Refsum H. The effect of variable cigarette consumption on the interaction with clozapine and olanzapine. *Eur J Clin Pharmacol.* 2006;62(12):1049-53.
118. Sacchetti E, Turrina C, Valsecchi P. Cerebrovascular accidents in elderly people treated with antipsychotic drugs: a systematic review. *Drug Saf.* 2010;33(4):273-88.
119. Douglas IJ, Smeeth L. Exposure to antipsychotics and risk of stroke: self controlled case series study. *BMJ.* 2008;337:a1227.
120. Wang S, Linkletter C, Dore D, Mor V, Buka S, Machelure M. Age, antipsychotics, and the risk of ischemic stroke in the Veterans Health Administration. *Stroke.* 2012;43(1):28-31.
121. Huybrechts KF, Schneeweiss S, Gerhard T, Olfson M, Avorn J, Levin R, et al. Comparative safety of antipsychotic medications in nursing home residents. *J Am Geriatr Soc.* 2012;60(3):420-9.
122. Nakagawa S, Pedersen L, Olsen ML, Mortensen PB, Sorensen HT, Johnsen SP. Antipsychotics and risk of first-time hospitalization for myocardial infarction: a population-based case-control study. *J Intern Med.* 2006;260(5):451-8.
123. Brauer R, Douglas I, Smeeth L. The association between antipsychotic agents and the risk of myocardial infarction: a systematic review. *Br J Clin Pharmacol.* 2011;72(6):871-8.
124. Lin S-T, Chen C-C, Tsang H-Y, Lee C-S, Yang P, Cheng K-D, et al. Association between antipsychotic use and risk of acute myocardial infarction: a nationwide case-crossover study. *Circulation.* 2014;130(3):235-43.
125. Barak Y, Baruch Y, Mazeh D, Paleacu D, Aizenberg D. Cardiac and cerebrovascular morbidity and mortality associated with antipsychotic medications in elderly psychiatric inpatients. *Am J Geriatr Psychiatry Off J Am Assoc Geriatr Psychiatry.* abril de 2007;15(4):354-6.
126. Kleijer BC, Koek HL, van Marum RJ, Jansen PAF, Egberts TCG, Heerdink ER. Risk of acute coronary syndrome in elderly users of antipsychotic drugs: a nested case-control study. *Heart.* 2012;98(15):1166-71.
127. Jackson JW, Schneeweiss S, VanderWeele TJ, Blacker D. Quantifying the role of adverse events in the mortality difference between first and second-generation antipsychotics in older adults: systematic review and meta-synthesis. *PloS One.* 2014;9(8):e105376.

- Bibliografia -

128. *Pasternak B, Svanstrom H, Ranthe MF, Melbye M, Hviid A. Atypical antipsychotics olanzapine, quetiapine, and risperidone and risk of acute major cardiovascular events in young and middle-aged adults: a nationwide register-based cohort study in Denmark. CNS Drugs. 2014;28(10):963-73.*
129. *Liu H-C, Yang S-Y, Liao Y-T, Chen C-C, Kuo C-J. Antipsychotic Medications and Risk of Acute Coronary Syndrome in Schizophrenia: A Nested Case-Control Study. PloS One. 2016;11(9):e0163533.*
130. *Murray-Thomas T, Jones ME, Patel D, Brunner E, Shatapathy CC, Motsko S, et al. Risk of mortality (including sudden cardiac death) and major cardiovascular events in atypical and typical antipsychotic users: a study with the general practice research database. Cardiovasc Psychiatry Neurol. 2013;2013:247486.*
131. *Bushe CJ, Taylor M, Haukka J. Mortality in schizophrenia: a measurable clinical endpoint. J Psychopharmacol. 2010;24(4 Suppl):17-25.*
132. *Weinmann S, Read J, Aderhold V. Influence of antipsychotics on mortality in schizophrenia: systematic review. Schizophr Res. 2009;113(1):1-11.*
133. *Joukamaa M, Heliövaara M, Knekt P, Aromaa A, Raitasalo R, Lehtinen V. Schizophrenia, neuroleptic medication and mortality. Br J Psychiatry. 2006;188:122-7.*
134. *Gothefors D, Adolfsson R, Atväll S, Erlinge D, Jarbin H, Lindström K, et al. Swedish clinical guidelines-prevention and management of metabolic risk in patients with severe psychiatric disorders. Nord J Psychiatry. 2010;64(5):294-302.*
135. *Saiz Ruiz J, Bobes Garcia J, Vallejo Ruiloba J, Giner Ubago J, Garcia-Portilla Gonzalez MP. [Consensus on physical health of patients with schizophrenia from the Spanish Societies of Psychiatry and Biological Psychiatry]. Actas Esp Psiquiatr. 2008;36(5):251-64.*
136. *De Hert M, Dekker JM, Wood D, Kahl KG, Holt RIG, Moller H-J. Cardiovascular disease and diabetes in people with severe mental illness position statement from the European Psychiatric Association (EPA), supported by the European Association for the Study of Diabetes (EASD) and the European Society of Cardiology (ESC). Eur Psychiatry. 2009;24(6):412-24.*
137. *Mitchell AJ, Delaffon V, Vancampfort D, Correll CU, De Hert M. Guideline concordant monitoring of metabolic risk in people treated with antipsychotic medication: systematic review and meta-analysis of screening practices. Psychol Med. 2012;42(1):125-147.*
138. *Morrato EH, Newcomer JW, Kamat S, Baser O, Harnett J, Cuffel B. Metabolic screening after the American Diabetes Association's consensus statement on antipsychotic drugs and diabetes. Diabetes Care. 2009;32(6):1037-1042.*
139. *Baller JB, McGinty EE, Azrin ST, Juliano-Bult D, Daumit GL. Screening for cardiovascular risk factors in adults with serious mental illness: a review of the evidence. BMC Psychiatry. 2015;15:55.*
140. *Fagiolini A, Goracci A. The effects of undertreated chronic medical illnesses in patients with severe mental disorders. J Clin Psychiatry. 2009;70 Suppl 3:22-9.*

- Bibliografía -

141. Castillo-Sanchez M, Fabregas-Escurriola M, Berge-Baquero D, Foguet-Boreu Q, Fernandez-San Martín MI, Goday-Arno A. Schizophrenia, antipsychotic drugs and cardiovascular risk: Descriptive study in primary care. *Eur Psychiatry*. 2015;30(4):535–541.
142. Castillo Sánchez M, Fàbregas Escurriola M, Bergè Baquero D, Fernández San Martín MI, Goday A. Screening of cardiovascular risk factors in patients with schizophrenia and patients treated with antipsychotic drugs: are we equally exhaustive as with the general population? *Clin Exp Hypertens*. En prensa. Aceptado en noviembre 2016.
143. Bolibar B, Fina Aviles F, Morros R, Garcia-Gil M del M, Hermosilla E, Ramos R, et al. [SIDIAPI database: electronic clinical records in primary care as a source of information for epidemiologic research]. *Med Clin (Barc)*. 2012;138(14):617–621. (ID: 1267200 DOI:10.1080/10641963.2016.1267200)
144. Garcia-Gil MDM, Hermosilla E, Prieto-Alhambra D, Fina F, Rosell M, Ramos R, et al. Construction and validation of a scoring system for the selection of high-quality data in a Spanish population primary care database (SIDIAPI). *Inform Prim Care*. 2011;19(3):135–145.
145. [International Classification of Diseases and Related Health Problems (ICD), Tenth Revision, volume 1]. Washington, DC: Organización Panamericana de la Salud. 2003. Disponible en: <http://new.paho.org> (<http://iris.paho.org/xmlui/bitstream/handle/123456789/6282>).
146. WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology. Complete ATC Index 2007. Disponible en: [http://www.whocc.no/atc\\_ddd\\_index/](http://www.whocc.no/atc_ddd_index/)
147. Mancera Romero J, Muñoz Cobos F, Paniagua Gomez F, Fernandez Lozano C, Fernandez Tapia M, Blanca Barba F. [Health problems and factors determining the number of on-demand visits of over-users of a health centre]. *Atencion Primaria*. 2001;27(9):658–662.
148. Baez K, Aiarzaguena JM, Grandes G, Pedrero E, Aranguren J, Retolaza A. Understanding patient-initiated frequent attendance in primary care: a case-control study. *Br J Gen Pract J R Coll Gen Pract*. diciembre de 1998;48(437):1824–1827.
149. Sociedad Española de Medicina Familiar y Comunitaria (SEMFiC). Programa de Actividades Preventivas y de Promoción de la Salud (PAPPS). Disponible en: <http://www.papps.es>.
150. R Core Team (2015). R: A language and environment for statistical computing. R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria. Disponible en: <http://www.Rproject.org/>.
151. Correll CU. From receptor pharmacology to improved outcomes: individualising the selection, dosing, and switching of antipsychotics. *Eur Psychiatry J Assoc Eur Psychiatr*. 2010;25 Suppl 2:S12-21.
152. Heran BS, Galm BP, Wright JM. Blood pressure lowering efficacy of alpha blockers for primary hypertension. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012;8:CD004643.
153. Alomari MA, Al-Sheyab NA. Cigarette smoking lowers blood pressure in adolescents: the Irbid-TRY. *Inhal Toxicol*. 2016;28(3):140-4.
154. Fogari R, Zoppi A, Lusardi P, Marasi G, Villa G, Vanasia A. Cigarette smoking and blood pressure in a worker population: a cross-sectional study. *J Cardiovasc Risk*. 1996;3(1):55-9.

- Bibliografía -

155. Al-Safi SA. Does smoking affect blood pressure and heart rate? *Eur J Cardiovasc Nurs*. 2005;4(4):286-9.
156. Papathanasiou G, Zerva E, Zacharis I, Papandreou M, Papageorgiou E, Tzima C, et al. Association of high blood pressure with body mass index, smoking and physical activity in healthy young adults. *Open Cardiovasc Med J*. 2015;9:5-17.
157. Perez-Pinar M, Mathur R, Foguet Q, Ayis S, Robson J, Ayerbe L. Cardiovascular risk factors among patients with schizophrenia, bipolar, depressive, anxiety, and personality disorders. *Eur Psychiatry*. 2016;35:8-15.
158. Coorevits P, Sundgren M, Klein GO, Bahr A, Claerhout B, Daniel C, et al. Electronic health records: new opportunities for clinical research. *J Intern Med*. 2013;274(6):547-60.
159. Fina Avilés F, Méndez Boo L, Coma Redon E, Medina Peralta M. Sistema de Información de los Servicios de Atención Primaria (SISAP). La experiencia 2006–2009 de l'Institut Català de la Salut. *Revista de Innovación Sanitaria y Atención Integrada* (2010) 2(1).
160. Jamtvedt G, Young JM, Kristoffersen DT, O'Brien A, Oxman AD. Efectos de la auditoría y la retroalimentación (feedback) en la práctica profesional y las medidas de resultado de atención sanitaria (Revisión Cochrane traducida). En: *La Biblioteca Cochrane Plus*, 2008 Número 2. Oxford: Update Software Ltd. [fecha de consulta: 22 de marzo de 2017]. Disponible en: <http://www2.cochrane.org/reviews/es/ab000259.html>. (Traducida de *The Cochrane Library*, 2008 Issue 2. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd.).
161. Campbell SM, Reeves D, Kontopantelis E, Sibbald B, Roland M. Effects of Pay for Performance on the Quality of Primary Care in England. *N Engl J Med*. 2009;361(4):368-78.
162. Eijkenaar F, Emmert M, Scheppach M, Schoffski O. Effects of pay for performance in health care: a systematic review of systematic reviews. *Health Policy*. 2013;110(2-3):115-30.
163. Ramos R, Balló E, Marrugat J, Elosua R, Sala J, Grau M, et al. Validez del Sistema de Información para el Desarrollo de la Investigación en Atención Primaria (SIDIAP) en el estudio de enfermedades vasculares: estudio EMMA. *Rev Esp Cardiol*. 2012;65(01):29-37.
164. SIDIAP. SIDIAP: Entorno y población de referencia. Disponible en: <http://www.sidiap.org/index.php/es/component/content/article?id=33:base-de-dades>. .
165. Grinshpoon A, Lerner Y, Hornik-Lurie T, Zilber N, Ponizovsky AM. Post-discharge contact with mental health clinics and psychiatric readmission: a 6-month follow-up study. *Isr J Psychiatry Relat Sci*. 2011;48(4):262-7.
166. Lee SY, Kim KH, Kim T, Kim SM, Kim J-W, Han C, et al. Outpatient Follow-Up Visit after Hospital Discharge Lowers Risk of Rehospitalization in Patients with Schizophrenia: A Nationwide Population-Based Study. *Psychiatry Investig*. 2015;12(4):425-33.

## **X. ANEXOS**

---

## Anexo 1: informe de aceptación del Comité Ético



### INFORME DEL COMITÈ ÈTIC D'INVESTIGACIÓ CLÍNICA

Rosa Morros Pedrós, Presidenta del Comitè Ètic d'Investigació Clínica del l'IDIAP Jordi Gol i Gurina.

#### **CERTIFICA :**

Que aquest Comitè en la reunió del dia 28 de maig de 2014, després d'avaluar per petició de la Investigadora Principal Mireia Boixaderas el projecte d'investigació **(P12/80)** titulat: ***Estudio de cohortes retrospectivo que estudia la incidencia de enfermedad cardiovascular de los pacientes con trastornos psicóticos y sus factores asociados.***

Considera que respecta els requisits ètics de confidencialitat i de bona pràctica clínica vigents.

Barcelona a 2 de junio de 21014.

