

REVISIÓN

Psicosis, riesgo cardiovascular y mortalidad asociada: ¿vamos por el buen camino?

Miguel Castillo Sánchez^{a,*}, Mireia Fàbregas Escurriola^b, Daniel Bergè Baquero^c, Albert Goday Arno^d y Joan Antoni Vallès Callol^e

^a Médico de familia, EAP Besòs, Barcelona, España

^b Médico de familia, EAP La Marina, Barcelona, España

^c Psiquiatra, INAD-PSMar, GREEN-FIMIM, Barcelona, España

^d Endocrinólogo, PSMar, Barcelona, España

^e Farmacólogo clínico, ICS, Barcelona, España

Recibido el 3 de abril de 2013; aceptado el 21 de mayo de 2013

Disponible en Internet el 23 de julio de 2013

PALABRAS CLAVE

Esquizofrenia y otros trastornos con características psicóticas; Estilo de vida; Síndrome metabólico; Factor de riesgo; Enfermedad cardiovascular; Mortalidad; Fármacos antipsicóticos

Resumen Los pacientes con patología psicótica tienen un mayor riesgo de mortalidad precoz. Además de las causas no naturales (accidentes, suicidio), la causa cardiovascular (CV) está de 2 a 4 veces más presente que en población general. Esta revisión no sistemática de MEDLINE pretende esclarecer el papel de todos los condicionantes implicados.

La patología psicótica se relaciona con hábitos de vida poco saludables tales como el tabaquismo, la dieta no equilibrada o el sedentarismo. Los fármacos neurolépticos también han sido estudiados como desencadenantes de obesidad y síndrome metabólico. Por tanto, los pacientes psicóticos parecen predispuestos a sufrir muchos de los factores de riesgo CV «clásicos». No es de extrañar que las puntuaciones en las escalas de riesgo cardiovascular (RCV) (Framingham, SCORE) sean superiores a las de la población general. También encontramos publicaciones en las que evidencian mayor dificultad en el manejo de la prevención primaria y secundaria de la enfermedad CV.

Además, algunos factores bioquímicos (niveles plasmáticos de cortisol, ACTH, homocisteína, PCR) podrían indicar una vulnerabilidad de la psicosis per se, así como los hallazgos sobre hiperglucemia y resistencia a la insulina en psicóticos no tratados con psicofármacos. Estos factores «no-clásicos» podrían alterar la validez de las escalas de RCV diseñadas para población general. Por otro lado, los fármacos antipsicóticos podrían controlar factores intrínsecos de la psicosis (han demostrado disminuir la mortalidad global), no quedando claro su papel en la mortalidad CV.

© 2013 Elsevier España, S.L. y SEA. Todos los derechos reservados.

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: doctor.miguel.castillo@gmail.com (M. Castillo Sánchez).

KEYWORDS

Schizophrenia and disorders with psychotic features; Life style; Metabolic syndrome X; Risk factor; Cardiovascular disease; Mortality; Antipsychotic agents

Psychosis, cardiovascular risk and associated mortality: Are we on the right track?

Abstract Patients with psychotic disorders have a higher risk of early mortality. In addition to unnatural causes (accidents, suicide), death due to cardiovascular (CV) reasons is two to four times more prevalent in these patients than in the general population. This non-systematic review of MEDLINE aims to clarify the role of all the determining factors involved.

Psychotic disorders are related to unhealthy life habits such as smoking, poor diet and physical inactivity. Neuroleptic drugs have also been studied as triggers of obesity and metabolic syndrome. Therefore, psychotic patients seem predisposed to suffer from several of the «classic» CV risk factors. It is not surprising that their scores on the CV risk scales (Framingham, SCORE) are higher than the general population. We also found publications that showed poorer management of primary and secondary prevention of CV disease.

In addition, some biochemical factors (plasma levels of cortisol, ACTH, homocysteine, PCR) may indicate a vulnerability in psychosis *per se*, as well as the findings on hyperglycemia and insulin resistance in psychotic "drug naive" patients. These "non-classical" factors could alter the validity of CV risk scales designed for the general population. Furthermore, antipsychotic drugs could control intrinsic factors of psychosis (they have shown to reduce global mortality), and their role in CV mortality is not clear.

© 2013 Elsevier España, S.L. and SEA. All rights reserved.

Introducción

La esperanza de vida en los pacientes afectos de esquizofrenia (EQZ) es aproximadamente un 20% inferior a la de la población general: 61 vs 76 años (hombres: 57 vs 72 años; mujeres: 65 vs 80 años)¹. La mortalidad es de 2 a 3 veces más alta en EQZ que en población general².

El exceso de mortalidad en personas con EQZ (y trastornos similares) se atribuye tanto a causas no naturales (suicidios, accidentes) como a causas naturales: neoplasias, enfermedad respiratoria y enfermedad cardiovascular (ECV). Nos centraremos en esta última, que también se presenta con el doble o triple de riesgo en la patología EQZ y su espectro³.

Son varios los factores que se postulan como desencadenantes: hábitos de vida poco saludables, iatrogenia por fármacos antipsicóticos y factores propios de la psicosis (fig. 1). Todos tienen un papel en la mortalidad, pero es difícil evaluar la trascendencia de cada uno de ellos. Por ejemplo, los fármacos tienen efectos secundarios que se relacionan con el síndrome metabólico y el riesgo cardiovascular (RCV) «clásico», pero quizás al controlar la patología psicótica inhiben factores intrínsecos de la misma que podrían causar ECV. Esta compleja interrelación nos hace preguntarnos si el RCV «clásico» (y las escalas teóricas para su prevención primaria) es válido en una población tan peculiar como la psicótica.

El objetivo de esta revisión es analizar los distintos aspectos relacionados con el RCV y la mortalidad secundaria en los pacientes con trastornos psicóticos y el papel de los fármacos antipsicóticos.

La bibliografía fue consultada en Medline®/Pubmed® durante el periodo comprendido entre enero de 2012 y marzo de 2013. Los términos MeSH utilizados en la búsqueda original fueron: «Schizophrenia and disorders with psychotic features» (incluye «Psychotic Disorders» y «Schizophrenia») OR «Antipsychotic* agents» AND «Cardiovascular Diseases» (incluyendo «Vascular disease», «Myocardial ischemia», «Coronary Heart Disease» y «Cerebrovascular Disorders»).

Las referencias de los artículos hallados fueron utilizadas para revisar artículos de interés que no habían sido identificados en la búsqueda original. No hubo restricción por fecha de publicación. Los artículos escogidos son referentes a población mayor de 18 años.

Concepto de psicosis y epidemiología

Se entiende por psicosis aquellos trastornos que cursan con ideas delirantes, alucinaciones o desorganización en el lenguaje o la conducta. En la EQZ, el trastorno esquizofreniforme y el trastorno psicótico breve suelen aparecer uno o varios de los tres grupos de síntomas. Estos trastornos se distinguen por el tiempo de duración de los síntomas. Aun así, existe gran heterogeneidad dentro de cada grupo, con evoluciones muy dispares entre pacientes con el mismo trastorno. Por el contrario, en el trastorno delirante suelen aparecer únicamente ideas delirantes. 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 3 grandes síntomas: ideas delirantes, alucinaciones o desorganización⁴.

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 10.000 habitantes y una prevalencia cercana al 1% de la población española⁵. Otros estudios de estimación, teniendo en cuenta incidencia/mortalidad, proponen cifras de prevalencia media estimada de 3,0 por cada 1.000 habitantes y año para los hombres, y levemente más baja para el sexo femenino (2,86 por cada 1.000 mujeres y año)⁶.

Psicosis y estilos de vida

Los pacientes con psicosis presentan, en mayor frecuencia que la población general, peor estilo de vida: sedentarismo

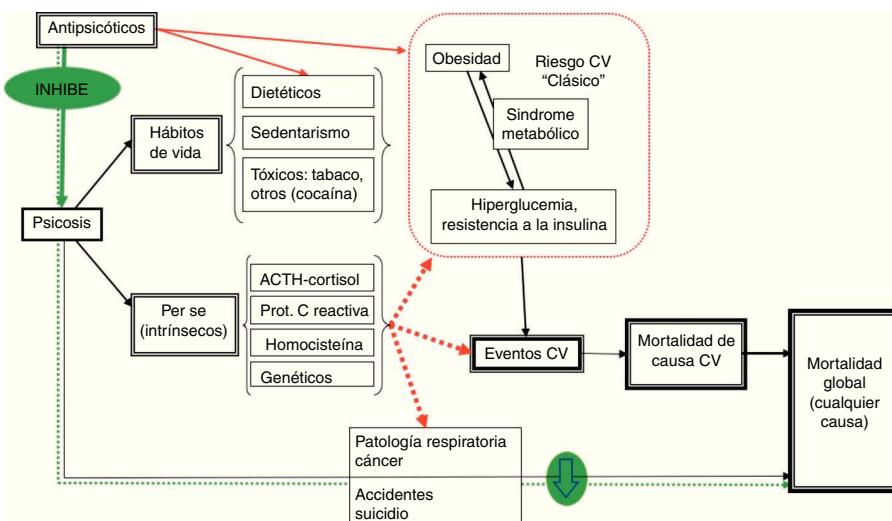


Figura 1 Riesgo cardiovascular en la patología psicótica, mortalidad asociada y papel de los fármacos antipsicóticos en su explicación. En la psicosis se establecen varias causas que conducen al mayor riesgo cardiovascular (RCV): los hábitos de vida, los factores intrínsecos de la psicosis y los efectos secundarios farmacológicos de carácter metabólico. Sin embargo, el papel de la psicosis per se y el control de esta vulnerabilidad intrínseca gracias a los antipsicóticos podrían ser claves a la hora de estudiar el RCV real y establecer si es similar al RCV esperable «teórico» (o clásico) de la población general.

CV: cardiovascular; Prot.: proteína.

y poca actividad física, malos hábitos dietéticos y hábitos tóxicos^{1,7}.

En cuanto al tabaquismo, hace décadas que se ha relacionado con las enfermedades de salud mental, y en particular con la EQZ^{7,8}. Más adelante comentaremos la interacción entre el tabaquismo y la terapia farmacológica.

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 fibra⁹. Varios estudios permiten objetivar esta tendencia tanto en pacientes con EQZ crónica¹⁰ como en aquellos con psicosis de inicio¹¹ (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.

Psicosis per se 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 factores de riesgo cardiovascular (FRCV) «clásicos» ni por iatrogenia. Sin profundizar en factores genéticos que podrían correlacionar la enfermedad mental con la física¹², repasaremos algunas hipótesis con carácter clínico que podrían intervenir en la fisiopatología:

- La homocisteína plasmática, que ha sido relacionada con el riesgo cerebrovascular, parece que podría estar más elevada en pacientes con psicosis. Al menos 2 estudios^{13,14} observan que los varones jóvenes con EQZ presentan cifras elevadas respecto al grupo control, descartando la dieta o el tabaquismo como únicas causas.

- La proteína C reactiva (PCR), implicada en los procesos inflamatorios, también se relaciona en esta población con mayor riesgo CV. Podría haber una relación lineal entre los niveles de PCR y el riesgo estimable, siendo significativamente mayor en los pacientes que ya han presentado alguna ECV¹⁵.

Sin embargo, sus conclusiones pueden quedar limitadas al no tener en cuenta en el diseño el efecto de la terapia neuroléptica, que podría actuar como factor de confusión, pudiendo aumentar o disminuir los valores séricos de estos marcadores. Otros estudios resultan interesantes precisamente porque toman individuos con psicosis de inicio que aún no han sido expuestos a terapia:

- Tolerancia a la glucosa. Algunos estudios evalúan la respuesta al test de sobrecarga oral de glucosa en pacientes con psicosis no afectiva de inicio 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 general¹⁶, no pudiendo explicarse por hábitos dietéticos o tóxicos ni factores socioeconómicos. En otro trabajo de diseño similar¹⁷, los autores observaron no solo peor tolerancia a la glucosa sino también elevación de interleucina-6 (no explicable por sexo, edad, tabaquismo, índice de masa corporal o factores socioeconómicos). Sin embargo, sí parece que los hábitos dietéticos insalubres y el sedentarismo podrían estar establecidos antes del comienzo de la clínica psicótica¹⁸.
- Hiperglucemia en ayunas. Un estudio transversal¹⁹ con pacientes hospitalizados por primer episodio de EQZ (libres de tratamiento) los compara con sujetos sanos (apareando sexo, edad, estilo de vida y antropometría):

- evidencian mayor hiperglucemia e hiperinsulinemia en ayunas y resistencia a la insulina.
- En contraposición²⁰, en población rural de la India (pacientes con EQZ crónica sin tratamiento vs grupo control sano) se observó que los primeros presentan menor índice de masa corporal (IMC) y menor prevalencia de síndrome metabólico. Sin embargo, el estilo de vida dista de ser sedentario y la dieta es básicamente vegetariana. Además, la región es económicamente deprimida, con riesgo de malnutrición. Estas circunstancias afectan más a las familias con pacientes de salud mental. Estas peculiaridades comprometen la validez externa del estudio.
 - El eje hipotalámico-pituitario-adrenal y el nivel de cortisol. La hipercortisololemia está relacionada con la acumulación de grasa abdominal y con la alteración del metabolismo de los hidratos de carbono. Elman et al.²¹ estudian la respuesta al estrés metabólico agudo: parece alterada en pacientes con EQZ, pero no sabemos si dicha afectación se acentúa o se atenúa por los neurolépticos. Los pacientes con psicosis libre de tratamiento¹⁹ 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 períodos en estado de hiperalerta, y precisamente evitar esta evolución es el objetivo de los neurolépticos. Kaneda et al.²² observan altos niveles de ACTH en los pacientes EQZ crónicos con altas dosis de neurolépticos, pero en aquellos con bajas dosis presentan valores similares al grupo de sanos, y el cortisol es similar en los 3 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.

Psicosis, síndrome metabólico y riesgo cardiovascular «teórico»

El síndrome metabólico (initialmente denominado «síndrome x») se define por: obesidad abdominal, hipertensión arterial (HTA), alteración del metabolismo de glúcidos (hiperglucemia) y de lípidos (ya sean triglicéridos o colesterol HDL). La asociación fue descrita en 1988 por primera vez²³, y actualmente se considera diagnóstico cumplir al menos 3 criterios de los 5 citados^{24,25}. La obesidad, en una compleja relación en la que se comporta como causa y/o efecto, está asociada con alteraciones en la sensibilidad a la insulina, en el metabolismo lipídico y en la presión arterial²⁶. Sin embargo, no hay que olvidar el fenómeno que ha venido a llamarse en la literatura «la paradoja de la obesidad»^{27,28}. De forma aislada, la obesidad no extrema se comporta como un factor cardioprotector 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 adiposo²⁹.

Más allá de los desencadenantes (posteriormente hablaremos de la iatrogenia causada por los antipsicóticos), parece demostrado que los llamados FRCV modificables «clásicos» (tabaquismo, dislipidemia, diabetes mellitus

Tabla 1 Prevalencia estimada y riesgo relativo de pacientes con esquizofrenia o trastorno bipolar sobre población general

FRCV modificables	Prevalencia estimada, % (RR sobre población general)	
	Esquizofrenia	Trastorno bipolar
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)
Dislipidemia	25-69 (\leq 5)	23-38 (\leq 3)
Síndrome metabólico	37-63 (2-3)	30-49 (1,5-2)

Adaptada de Correll³⁰.

FRCV: factores de riesgo cardiovascular; RR: riesgo relativo.

[DM], HTA) están aumentados en la patología psicótica³⁰ (tabla 1). Encontramos estudios en los cuales la EQZ se estudió sin evaluar el papel de los fármacos, dando por hecho el indudable riesgo-beneficio favorable de la terapia neuroleptica.

El ensayo clínico estadounidense CATIE³¹, con pacientes con EQZ a nivel ambulatorio en centros de salud mental, permitió evaluar la prevalencia de síndrome metabólico³²: se asoció en mayor frecuencia con el sexo femenino, 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 50-59 años, en ambos sexos, e incluso tras ajustar por IMC (más aumentado en mujeres). Sin embargo, las prevalencias de hiperglucemia y/o diabetes fueron similares en ambos grupos.

Un estudio transversal realizado en España es el multicéntrico CLAMORS³³, realizado sobre 1.452 pacientes esquizofrénicos 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 este a edades significativamente más tempranas (10-15 años antes) que en la población no psicótica. Esto supone, como en estudios de otros países, una mayor puntuación en las escalas de RCV (Framingham o SCORE).

Es posible que los pacientes con un primer episodio de psicosis no presenten RCV teórico aumentado³⁴. 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%)³⁵.

Estimación del riesgo cardiovascular en la psicosis

Es importante hacer un inciso: tanto la función de Framingham³⁶ (predice el riesgo de ECV coronaria, estadounidense) como la evaluación SCORE³⁷ (predice la mortalidad de causa CV coronaria o cerebrovascular en población europea) están hechas en base a población general. No se especifica la prevalencia de psicosis u otras enfermedades psiquiátricas en la muestra que sirvió para la confección

de las escalas de RCV. Y aún más: fueron publicadas hace unas 2 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 grave³⁸. La proporción presumiblemente podría ser inferior a la presente en población general, restando fiabilidad para pacientes con enfermedad mental.

Estas escalas, por motivos geográficos, han requerido modificaciones; por ejemplo, la función de Framingham sobreestima el RCV en población europea³⁹. Igual que en otros países, en España ha sido ya calibrada con población catalana⁴⁰ y validada con éxito⁴¹.

No es de extrañar que se estén calculando las primeras calibraciones de la escala de Framingham en el ámbito que

Tabla 2 Estudios sobre riesgo cardiovascular, enfermedad cardiovascular y mortalidad asociada en pacientes con psicosis

Autor, año, lugar ^{ref.}	Diseño (nombre estudio)	Ámbito	Población	n	Objetivo significativo	Resultados
Bobes et al., 2007, España ³³	Transversal retrospectivo multicéntrico (CLAMORS)	CSM	Psicosis con neuroléptico > 3 meses, CSM	1.452	Prev. síndrome metabólico Prev. RCV «alto»	24.6% y edad media 40,7 años (similar a prev. en 50-55 años en PG) Según SCORE: 8%; según Framingham: 22,1%
McDermott et al., 2005, EE.UU. ⁴³	Cohortes retrospectivo	AP	EQZ/psicosis afectiva/controles	357/146/2.083	RR Obesidad Diabetes Hipertensión Coronariopatía AIT Mortalidad Análisis de supervivencia	En EQZ/afectiva 1,55/1,1 (NS) 1,3 (NS)/1,98 1,2 (NS)/0,9 (NS) 0,5 (NS)/0,9 (NS) 1,5 (NS)/1,1 (NS) 1,82/0,8 (NS) ECV y mortalidad afectan a EQZ más jóvenes vs PG
Curkendall et al., 2004, Canadá ⁴⁴	Cohortes retrospectivo	AP y Hosp	EQZ vs controles	3.022 vs 9.175	Ictus DM Mortalidad CV	(RR 1,5) (RR 1,8) (RR 2,2) RR similar (NS): IAM, isquemia cardiaca, AIT
Osby et al., 2000, Suecia ⁴⁵	Cohortes 1976-1995	Hosp	EQZ	1.593	Mortalidad CV, RR	Varón = 1,5 → 4,7 Mujer = 1,3 → 2,7 (tendencia a aumentar cronológicamente)
Osborn et al., 2007, Reino Unido ⁴⁶	Cohortes (UKGPRD)	AP	Enfermedad mental severa vs controles (AP)	46.136	Mortalidad CV Mortalidad cerebrovascular	HR 3,2 (< 50 años), 1,8 (50-75 años) y NS (> 75 años) HR 2,5 (< 50 años), 1,9 (50-75 años), 1,3 (> 75 años)
Joukamaa et al., 2001, Finlandia ⁴⁷		AP	Pacientes > 30 años con EQZ o psicosis funcional	8.000	Mortalidad CV Mortalidad CV	Varones: RR 2,9 (EQZ), 2,3 (psicosis funcional) (mujer) Mujeres: RR 3,7 (EQZ) (varones NS) El resto de RR fueron NS
Kilbourne et al., 2009, EE.UU. ⁴⁹	Cohortes	Veterans Affaires	EQZ-otras psicosis	22.817-7.336	Mortalidad cardiaca	HR: EQZ 1,2 HR otras psicosis: 1,3 Dislipidemia: HR 0,88 Enfermedad CV: HR 0,83 son protectores
Druss et al., 2001, EE.UU. ⁵⁰	Cohortes	Hosp	EQZ > 65 años tras IAM	161	Mortalidad 1 año tras IAM	EQZ: NS Psicosis afectiva: NS

AIT: accidente isquémico transitorio; AP: atención primaria; CSM: centro de salud mental; CV: cardiovascular; DM: diabetes mellitus; EQZ: esquizofrenia; Hosp: hospitalario, HR: hazard ratio; IAM: infarto agudo de miocardio; NS: no significativo, PG: población general, Prev: prevalencia, RCV: riesgo cardiovascular, Ref: número de referencia bibliográfica, RR: riesgo relativo.

abordamos (en este caso, según la exposición a distintos antipsicóticos)⁴².

Por ello, nos interesa la bibliografía que directamente estudia la aparición de ECV en personas que presentan alguna patología psicótica.

Psicosis: enfermedad cardiovascular y mortalidad cardiovascular

En la **tabla 2** se detalla un resumen de los artículos centrados en ECV y mortalidad asociada.

La prevalencia de coronariopatía (incluyendo infarto agudo de miocardio [IAM]) o accidente isquémico transitorio cerebral no es más frecuente en EQZ y otras psicosis según algunos estudios, aunque la enfermedad coronaria incide de forma más precoz y el ictus sí parece predominar en estos pacientes^{43,44}. Los análisis están ajustados por varias variables, pero encontramos una limitación: el hecho de no evaluar fármacos y tabaquismo.

Diversos estudios avalan la aumentada mortalidad CV en psicosis: desde los realizados con pacientes cuya psicosis requiere hospitalización⁴⁵ hasta otros dirigidos desde bases de datos de atención primaria⁴⁶.

En cuanto a las causas específicas, se ha observado mayor riesgo de ictus letal en mujeres y de accidente coronario letal en varones⁴⁷. 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 3 veces mayor en el grupo de edad de 18 a 49 años, y casi el doble en el de 50 a 75 años⁴⁵. El peor resultado, estrechando rangos, es la franja de 18-25 años⁴⁸.

El estudio de cohortes de *Veterans Affairs* (realizado en Estados Unidos con pacientes ambulatorios)⁴⁹ observó la mortalidad CV durante 8 años de seguimiento. Tras ajustar por variables sociodemográficas, clínicas y comportamentales, la EQZ 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 de estilo de vida, el tabaquismo y la escasa actividad física resultaron asimismo determinantes. Curiosamente, la dislipidemia y el diagnóstico de patología cerebrovascular resultaron factores protectores. Es importante tener en cuenta la edad avanzada de toda la muestra.

Prevención secundaria de enfermedad cardiovascular

Otros estudios evalúan el riesgo de mortalidad tras sufrir un episodio CV, es decir, el manejo en prevención secundaria. Un estudio estadounidense de población mayor de 65 años hospitalizada a raíz de un primer IAM ($n = 88.241$) observa la mortalidad al año del episodio⁵⁰. Su análisis ajustado (FRCV y 5 criterios de calidad del control post-IAM) indica que ni la EQZ (HR, 1,23; IC 95%, 0,86-1,60) ni la psicosis afectiva (HR, 1,05; IC 95%, 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 quizás la edad suponga un sesgo de supervivencia; es decir, que no podemos

extrapolar a pacientes psicóticos más jóvenes. Este estudio, junto con otros también de ámbito hospitalario y/o con base poblacional^{51,52} aunque con más amplios rangos de edad y a más largo término, está incluido en una revisión sistemática⁵³. 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 subóptima y puede estar relacionada con un exceso de mortalidad evitable.

Fármacos neurolépticos y síndrome metabólico

De manera prácticamente coetánea al síndrome metabólico, los fármacos antipsicóticos «atípicos» o «de segunda generación» se extienden gracias a que provocan menos frecuentemente extrapiroamidalismo^{54,55} y un perfil de eficacia similar e incluso mejor que los neurolépticos típicos⁵⁶. Pero pronto comenzaron a describirse los efectos secundarios metabólicos relacionados con la obesidad.

Está establecido que los fármacos neurolépticos desencadenan ganancia ponderal desde los primeros meses de tratamiento (y en realidad se ha estudiado principalmente a corto plazo), destacando los antipsicóticos atípicos olanzapina y clozapina^{57,58}. 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) y la acción de estos fármacos sobre el metabolismo de los hidratos de carbono (en la sensibilidad a la insulina)^{59,60}.

En la práctica, algunos estudios sugieren un efecto iatrogénico que se traduce en una incidencia aumentada de DM^{61,62} y de dislipidemia^{63,64}. No siempre la conclusión es que los fármacos atípicos sean determinantes respecto a los típicos^{65,66}, sobre todo si no son estudiados olanzapina y clozapina^{67,68}. Podría no haber diferencias metabólicas entre típicos y atípicos por la heterogeneidad del grupo atípico⁶⁹. Por otra parte, la HTA podría ser más frecuente en la terapia con antipsicóticos típicos⁷⁰.

En contraposición a las citadas en el epígrafe «Psicosis per se como causa de vulnerabilidad cardiovascular», otras publicaciones atribuyen a los fármacos todo el peso del RCV. Una reciente revisión descarta diferencias en el RCV (basado en el peso corporal y el perfil metabólico) entre pacientes con un primer episodio de psicosis y controles sanos⁷¹. El estudio EUFEST⁷² —que se desarrolla actualmente— observa en su inicio similar prevalencia de síndrome metabólico (aunque no en cada criterio individualmente) en psicóticos de comienzo sin tratamiento (o escasa exposición) que en población general, y empeoramiento conforme aumenta la exposición a neurolépticos. Asimismo, un reciente metaanálisis compara 3 grupos de psicosis: crónica medicada, sin medicar y primer episodio (con inicio de tratamiento), y observa que todos los diagnósticos del síndrome metabólico y la estimación del RCV (es decir, añadiendo tabaquismo) fueron significativamente más comunes entre pacientes que reciben tratamiento. Sin embargo, hemos de ser críticos con la selección de artículos, pues varios de los que hemos revisado¹⁶⁻¹⁹ no constan en este metaanálisis y otros que sugieren escasa validez externa²⁰ sí han sido incluidos, lo que podría generar un resultado sesgado.

Pero el riesgo no solo es metabólico: el tabaquismo podría también verse afectado por los fármacos. Se comparó fumadores vs no fumadores en pacientes esquizofrénicos, y la conclusión fue que se asociaba con un fenotipo varón joven que requería mayores dosis de antipsicóticos (típicos) y peor evolución de la enfermedad aunque menos extrapiramidalismo⁷³. 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 estos⁷⁴. Por último, el inicio del tratamiento podría desencadenar el hábito tabáquico en pacientes no fumadores³⁵.

Antipsicóticos: enfermedad cardiovascular y mortalidad cardiovascular

En cuanto al papel real de los fármacos en la aparición de ECV, la mayoría de los artículos encontrados establecen una probable relación entre los antipsicóticos y el riesgo de AVC^{75,76}. El riesgo tras el inicio de la prescripción podría ser principalmente a corto plazo⁷⁷. 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.

En lo referente a enfermedad coronaria, un estudio descartó diferencia entre seguir o no tratamiento con antipsicóticos para la incidencia de un primer IAM que requiriese hospitalización⁷⁸. Asimismo, una revisión publicada en 2011 concluyó que no se podía establecer relación entre los neurolepticos y la aparición de IAM⁷⁹. De nuevo encontramos varios estudios sobre población geriátrica que recibe antipsicóticos: algunos concluyen que no suponen un riesgo añadido de ECV⁸⁰, e incluso asocian estos fármacos con el descenso de hospitalización por síndrome coronario agudo⁸¹.

Los estudios son muy heterogéneos en cuanto a antipsicóticos y mortalidad de pacientes con EQZ. Aunque parece que aumenten la mortalidad CV (siendo inconsistente la diferencia entre primera y segunda generación, por escaso tiempo de seguimiento), parece evidente que disminuyen la mortalidad global^{82,83}. En la misma línea llama la atención el hecho de que el uso prolongado de clozapina, tan denostada por sus efectos adversos sobre los FRCV, obtiene el menor riesgo de mortalidad total⁸⁴.

De hecho, valorando por grupo, parece que la mortalidad CV podría ser mayor en la terapia con neurolepticos típicos respecto a atípicos. Ambas familias tienen un efecto lineal dependiente de la dosis. El grupo de pacientes psicóticos no-medicados también presentan mayor mortalidad CV que el grupo con controles sanos⁴⁵. De forma concordante, el número de antipsicóticos con los que es tratado un paciente parece relacionarse con el riesgo de ECV, aunque no queda claro si se debe a los fármacos o a la propia enfermedad mental⁸⁵.

Guías clínicas y su ámbito de su actuación

Las primeras guías clínicas específicas para el RCV de los pacientes con trastornos psicóticos han comenzado a desarrollarse recientemente en países como Suecia⁸⁶. En nuestro entorno también figuran novedosas recomendaciones oficiales, como el consenso de las Sociedades Españolas

de Psiquiatría y Psiquiatría Biológica⁸⁷ o el consenso de la Asociación Europea de Psiquiatría⁸⁸. 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.

Sin embargo, la emergente puesta en práctica está obstaculizada por las características propias de este tipo de pacientes. Así, son habituales las descompensaciones secundarias a una mala adherencia al tratamiento y al seguimiento. Por otra parte, la relación médico-paciente, aún hoy 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 en nuestro ámbito. Estas condiciones explicarían el infadiagnóstico e infratratamiento de enfermedades orgánicas que se evidencia aun actualmente en estos pacientes^{49-52,89}.

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 morbimortalidad de la población con psicosis y en tratamiento antipsicótico.

Conclusiones

Existen varios condicionantes que podrían contribuir a aumentar el exceso de morbimortalidad CV en las personas que padecen trastornos psicóticos:

- Comportamentales, como determinados hábitos tóxicos y dietéticos insanos y el sedentarismo.
- Vulnerabilidad intrínseca de la psicosis.
- Iatrogenia de los fármacos antipsicóticos (que podrían potenciar pero también inhibir ciertos factores de los puntos anteriores).
- Infra-prevención, infadiagnóstico e infratratamiento de la patología CV.

Por ello, debemos por un lado ser cautelosos a la hora de estimar el RCV (y atribuir el grado de trascendencia a cada FRCV) en un colectivo con tantas peculiaridades como es el de las personas afectas de psicosis. Y por otro lado, conviene estudiar detalladamente a poblaciones psicóticas 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.

Responsabilidades éticas

Protección de personas y animales. N/A- Para esta investigación no se han realizado experimentos en seres humanos ni en animales.

Confidencialidad de los datos. N/A- En mi artículo no aparecen datos de pacientes.

Derecho a la privacidad y consentimiento informado. N/A- En mi artículo no aparecen datos de pacientes.

Conflict de intereses

D. Bergè participa en el proyecto VIVE 2013, patrocinado y organizado por Janssen/Jhonson & Jhonson. El resto de autores declaran no tener conflicto de intereses.

Agradecimientos

A la Dra. Anna Fabà por su apoyo, a nuestras familias y a los compañeros MIR de MFyC de Ciutat Vella-Barcelona 2008-2012, con los que el proyecto dio sus primeros pasos.

Bibliografía

1. Hennekens CH, Hennekens AR, Hollar D, Casey DE. Schizophrenia and increased risks of cardiovascular disease. *Am Heart J.* 2005;150:1115-21.
2. Brown S. Excess mortality of schizophrenia. A meta-analysis. *Br J Psychiatry.* 1997;171:502-8.
3. Nordentoft M, Wahlbeck K, Häggren 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.
4. American Psychiatrist Asociation. DSM IV: Manual diagnóstico y estadístico de las enfermedades mentales. Barcelona: Masson; 1995.
5. Haro JM, Palacín C, Vilagut G, Romera B, Codony M, Autonell J, et al. Epidemiology of mental health disorders in Spain: Methods and participation in the ESEMeD-Spain project. *Actas Esp Psiquiatr.* 2003;31:182-91.
6. Ayuso-Mateos JL, Gutierrez-Recacha P, Haro JM, Chisholm D. Estimating the prevalence of schizophrenia in Spain using a disease model. *Schizophr Res.* 2006;86:194-201.
7. Brown S, Birtwistle J, Roe L, Thompson C. The unhealthy lifestyle of people with schizophrenia. *Psychol Med.* 1999;29:697-701.
8. Lohr JB, Flynn K. Smoking and schizophrenia. *Schizophr Res.* 1992;8:93-102.
9. Koivukangas J, Tammelin T, Kaakinen M, Mäki 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.* 2010;116:152-8.
10. McCreadie RG, 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;317:784-5.
11. 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;42:117-24.
12. 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;70:59-63.
13. 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;159:1790-2.
14. Applebaum J, Shimon H, Sela BA, Belmaker RH, Levine J. Homocysteine levels in newly admitted schizophrenic patients. *J Psychiatr Res.* 2004;38:413-6.
15. Sicras-Mainar A, Rejas-Gutiérrez 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;28:161-7.
16. Kirkpatrick B, Miller BJ, Garcia-Rizo C, Fernandez-Egea E, Bernardo M. Is abnormal glucose tolerance in antipsychotic-naïve patients with non-affective psychosis confounded by poor health habits? *Schizophr Bull.* 2012;38:280-4.
17. 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;194:434-8.
18. Spelman LM, Walsh PI, Sharifi N, Collins P, Thakore JH. Impaired glucose tolerance in first-episode drug-naïve patients with schizophrenia. *Diabet Med.* 2007;24:481-5.
19. Ryan MC, Collins P, Thakore JH. Impaired fasting glucose tolerance in first-episode, drug-naïve patients with schizophrenia. *Am J Psychiatry.* 2003;160:284-9.
20. Padmavati R, McCreadie RG, Tirupati S. Low prevalence of obesity and metabolic syndrome in never-treated chronic schizophrenia. *Schizophr Res.* 2010;121:199-202.
21. 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;155:979-81.
22. 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;26:935-8.
23. Reaven GM. Banting lecture 1988. Role of insulin resistance in human disease. *Diabetes.* 1988;37:1595-607.
24. Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults. 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;285:2486-97.
25. National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment on High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). 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;106:3143e421.
26. Pischeda 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;359:2105-20.
27. Lavie CJ, Osman AF, Milani RV, Mehra MR. Body composition and prognosis in chronic systolic heart failure: The obesity paradox. *Am J Cardiol.* 2003;91:891-4.
28. Curtis JP, Selter JG, Wang Y, Rathore SS, Jovin IS, Jadabaie F, et al. The obesity paradox: Body mass index and outcomes in patients with heart failure. *Arch Intern Med.* 2005;165:55-61.
29. 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;368:666-78.
30. Correll CU. Balancing efficacy and safety in treatment with antipsychotics. *CNS Spectr.* 2007;12 Suppl 17:12-20.
31. Lieberman JA, Stroup TS, McEvoy JP, Swartz MS, Rosenheck RA, Perkins DO, et al., Clinical Antipsychotic Trials of Intervention Effectiveness (CATIE) Investigators. Effectiveness of antipsychotic drugs in patients with chronic schizophrenia. *N Engl J Med.* 2005;353:1209-23.
32. 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;80:19-32.
33. Bobes J, Arango C, Aranda P, Carmena R, García-García M, Rejas J. Cardiovascular and metabolic risk in outpatients with

- schizophrenia treated with antipsychotics: Results of the CLAMORS Study. *Schizophr Res.* 2007;90:162–73.
34. 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;127:257–61.
 35. 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;146:64–8.
 36. Wilson PW, d'Agostino RB, Levy D, Belanger AM, Silbershatz H, Kannel WB. Prediction of coronary heart disease using risk factor categories. *Circulation.* 1998;97:1837–47.
 37. Conroy RM, Pyörälä K, Fitzgerald AP, Sans S, Menotti A, de Backer G, et al., SCORE Project Group. Estimation of ten-year risk of fatal cardiovascular disease in Europe: The SCORE project. *Eur Heart J.* 2003;24:987–1003.
 38. Redelmeier DA, Tan SH, Booth GL. The treatment of unrelated disorders in patients with chronic medical diseases. *N Eng J Med.* 1998;338:1516–20.
 39. Eichler K, Puhan MA, Steurer J, Bachmann LM. Prediction of first coronary events with the Framingham score: A systematic review. *Am Heart J.* 2007;153:722–31.
 40. Marrugat J, Solanas P, d'Agostino R, Sullivan L, Ordovas J, Cordón F, et al. Coronary risk estimation in Spain using a calibrated Framingham function. *Rev Esp Cardiol.* 2003;56:253–61.
 41. Marrugat J, Subirana I, Comín E, Cabezas C, Vila J, Elosua R, et al., VERIFICA Investigators. Validity of an adaptation of the Framingham cardiovascular risk function: The VERIFICA Study. *J Epidemiol Community Health.* 2007;61:40–7.
 42. Darbà 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;25:17–26.
 43. 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;41:747–55.
 44. Curkendall SM, Mo J, Glasser DB, Rose Stang M, Jones JK. Cardiovascular disease in patients with schizophrenia in Saskatchewan, Canada. *J Clin Psychiatry.* 2004;65:715–20.
 45. Osby U, Correia N, Brandt L, Ekbom A, Sparén P. Time trends in schizophrenia mortality in Stockholm county, Sweden: Cohort study. *BMJ.* 2000;321:483–4.
 46. Osborn DP, 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;64:242–9.
 47. Joukamaa M, Heliövaara M, Knekt P, Aromaa A, Raitasalo R, Lehtinen V. Mental disorders and cause-specific mortality. *Br J Psychiatry.* 2001;179:498–502.
 48. Kiviniemi M, Suvisaari J, Pirkola S, Häkkinen U, Isohanni M, Hakko H. Regional differences in five-year mortality after a first episode of schizophrenia in Finland. *Psychiatr Serv.* 2010;61:272–9.
 49. 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;31:555–63.
 50. 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;58:565–72.
 51. Lawrence DM, Holman CD, Jablensky AV, Hobbs MS. Death rate from ischaemic heart disease in Western Australian psychiatric patients 1980–1998. *Br J Psychiatry.* 2003;182:31–6.
 52. 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;66:713–20.
 53. 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.
 54. Peuskens J, on behalf of the Risperidone Study Group. Risperidone in the treatment of patients with chronic schizophrenia: A multi-national, multi-centre, double-blind, parallel-group study versus haloperidol. *Br J Psychiatry.* 1995;166:712–26.
 55. Tolleson GD, Beasley Jr CM, Tran P, 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;154:457–65.
 56. Carman J, Peuskens J, Vangeneugden A. Risperidone in the treatment of negative symptoms of schizophrenia: A meta-analysis. *Int Clin Psychopharmacol.* 1995;10:207–13.
 57. Allison DB, Mentore JL, Heo M, Candler LP, Cappelleri JC, Infante MC, et al. Antipsychotic-induced weight gain: A comprehensive research synthesis. *Am J Psychiatry.* 1999;156:1686–96.
 58. 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;373:31–41.
 59. American Diabetes Association, American Psychiatric Association, American Association of Clinical Endocrinologists, North American Association for the Study of Obesity. Consensus development conference on antipsychotic drugs and obesity and diabetes. *Diabetes Care.* 2004;27:596–601.
 60. Hasnain M, Vieweg WV, 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;3:5–15.
 61. Gianfrancesco FD, Grogg AL, Mahmoud RA, Wang RH, 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;63:920–30.
 62. Kessing LV, Thomsen AF, Mogensen UB, Andersen PK. Treatment with antipsychotics and the risk of diabetes in clinical practice. *Br J Psychiatry.* 2010;197:266–71.
 63. Lindenmayer JP, 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;160:290–6.
 64. Alméras N, Després JP, Villeneuve J, Demers MF, Roy MA, Cadri C, et al. Development of an atherogenic metabolic risk factor profile associated with the use of atypical antipsychotics. *J Clin Psychiatry.* 2004;65:557–64.
 65. 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;26:903–12.
 66. Newcomer JW, Haupt DW, Fucetola R, Nelson AK, Schweiger JA, Cooper BP, et al. Abnormalities in glucose regulation during antipsychotic treatment of schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry.* 2002;59:337–45.
 67. 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;101:295–303.
 68. Zhang ZJ, Yao ZJ, 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.
69. Falissard B, Mauri M, Shaw K, Wetterling T, Doble A, Giudicelli A, et al. The METEOR study: Frequency of metabolic disorders in patients with schizophrenia. Focus on first and second generation and level of risk of antipsychotic drugs. *Int Clin Psychopharmacol*. 2011;26:291–302.
70. Liao CH, Chang CS, Wei WC, Chang SN, Liao CC, Lane HY, et al. Schizophrenia patients at higher risk of diabetes, hypertension and hyperlipidemia: A population-based study. *Schizophr Res*. 2011;126:110–6.
71. Foley DL, Morley KI. Systematic review of early cardiometabolic outcomes of the first treated episode of psychosis. *Arch Gen Psychiatry*. 2011;68:609–16.
72. Fleischhacker WW, Siu CO, Bodén R, Pappadopoulos E, Karayal ON, Kahn RS, the EUFEST study group. Metabolic risk factors in first-episode schizophrenia: Baseline prevalence and course analysed from the European First-Episode Schizophrenia Trial. *Int J Neuropsychopharmacol*. 2012;20:1–9.
73. Goff DC, Henderson DC, Amico E. Cigarette smoking in schizophrenia: Relationship to psychopathology and medication side effects. *Am J Psychiatry*. 1992;149:1189–94.
74. 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;62:1049–53.
75. Sacchetti E, Turrina C, Valsecchi P. Cerebrovascular accidents in elderly people treated with antipsychotic drugs: A systematic review. *Drug Saf*. 2010;33:273–88.
76. Douglas IJ, Smeeth L. Exposure to antipsychotics and risk of stroke: Self controlled case series study. *BMJ*. 2008;337:a1227.
77. Wang S, Linkletter C, Dore D, Mor V, Buka S, Maclure M. Age, antipsychotics, and the risk of ischemic stroke in the Veterans Health Administration. *Stroke*. 2012;43:28–31.
78. Nakagawa S, Pedersen L, Olsen ML, Mortensen PB, Sørensen HT, Johnsen SP. Antipsychotics and risk of first-time hospitalization for myocardial infarction: A population-based case-control study. *J Intern Med*. 2006;260:451–8.
79. 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;72:871–8.
80. 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*. 2007;15:354–6.
81. Kleijer BC, Koek HL, van Marum RJ, Jansen PA, Egberts TC, Heerdink ER. Risk of acute coronary syndrome in elderly users of antipsychotic drugs: A nested case-control study. *Heart*. 2012;98:1166–71.
82. Weinmann S, Read J, Aderhold V. Influence of antipsychotics on mortality in schizophrenia: Systematic review. *Schizophr Res*. 2009;113:1–11.
83. Bushé CJ, Taylor M, Haukka J. Mortality in schizophrenia: A measurable clinical endpoint. *J Psychopharmacol*. 2010;24 Suppl 4:17–25.
84. 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). *Lancet*. 2009;374:620–7.
85. Joukamaa M, Heliövaara M, Knekt P, Aromaa A, Raitasalo R, Lehtinen V. Schizophrenia, neuroleptic medication and mortality. *Br J Psychiatry*. 2006;188:122–7.
86. Gotfors D, Adolfsson R, Attvall S, Erlinge D, Jarbin H, Lindström K. Swedish clinical guidelines—prevention and management of metabolic risk in patients with severe psychiatric disorders. *Nord J Psychiatry*. 2010;64:294–302.
87. Sáiz Ruiz J, Bobes García J, Vallejo Ruiloba J, Giner Ubago J, García-Portilla González MP, Grupo de Trabajo sobre la Salud Física del Paciente con Esquizofrenia. Consensus on physical health of patients with schizophrenia from the Spanish Societies of Psychiatry and Biological Psychiatry. *Actas Esp Psiquiatr*. 2008;36:251–64.
88. De Hert M, Dekker JM, Wood D, Kahl KG, Holt RI, Möller HJ. 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;24:412–24.
89. 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.