

# **ESTUDIO DEL RIESGO CARDIOVASCULAR Y SU MANEJO EN PACIENTES PSICÓTICOS ATENDIDOS EN 2010 EN EL CENTRO DE ATENCIÓN PRIMARIA RAVAL SUD**

Realizado por **MIGUEL CASTILLO SÁNCHEZ**

Trabajo de Suficiencia Investigadora. Doctorado de la Universidad Autónoma de Barcelona.

Codirectores del trabajo: Josep Franch Nadal, Xavier Mundet Tudurí,

Barcelona, 2011

---

## **ÍNDICE**

- <b>Resumen</b>	<b>pág. 1</b>
- <b>Introducción</b>	<b>pág. 2</b>
- <b>Objetivos</b>	<b>pág. 6</b>
- <b>Hipótesis</b>	<b>pág. 7</b>
- <b>Material y métodos</b>	<b>pág. 7</b>
- <b>Resultados</b>	<b>pág. 12</b>
- <b>Discusión</b>	<b>pág. 16</b>
- <b>Conclusiones</b>	<b>pág. 19</b>
- <b>Bibliografía</b>	<b>pág. 19</b>

## RESUMEN

Introducción: Los pacientes psicóticos presentan un riesgo cardiovascular (RCV) aumentado, reconocido como inherente a su patología y potenciado por los efectos adversos de la medicación neuroléptica, por lo que se recomienda un control metabólico exhaustivo.

Objetivos: estudiar la prevalencia y control de factores de riesgo (FR) cardiovascular (CV) y enfermedades cardiovasculares (ECV) en pacientes con psicosis.

Material y métodos: Estudio casos y control que compara la población psicótica y no psicótica visitada en 2010 en el centro de atención primaria (CAP) Raval Sud.

Resultados: El tabaquismo es más prevalente entre los psicóticos interrogados (15.2% vs 4%,  $p=0.03$ ) y es más frecuentemente registrado (38.5% vs 10.3%,  $p=0.02$ ). El índice de masa corporal (IMC) se registró más veces en no-psicóticos (33.3% vs 69.7%,  $p=0.04$ ). No se corroboran otras diferencias significativas en el registro, control y prevalencia de FRCV. Tampoco en la medicación de control CV ni en la prevalencia de ECV.

Conclusiones: a excepción del tabaquismo (cuya relación con la psicosis se confirma y parece presente en la práctica clínica de los profesionales del CAP), no se evidencia que la psicosis y su tratamiento supongan mayor RCV, aunque la tendencia es a un menor control no justificado de los psicóticos que podría alterar estos resultados.

---

### PALABRAS CLAVE:

Psicosis, Factor de riesgo cardiovascular, Enfermedad cardiovascular, Antipsicóticos, Cribaje, Tratamiento.

## INTRODUCCIÓN

### 1. CONCEPTO DE PSICOSIS

El término *psicótico* ha sido definido de varias formas distintas, ninguna de las cuales ha sido universalmente aceptada. La definición más restrictiva del término *psicótico* se refiere a las ideas delirantes y a las alucinaciones manifiestas, debiendo presentarse estas últimas en ausencia de conciencia de su naturaleza patológica. Una definición algo menos restrictiva también incluiría las alucinaciones manifiestas que son reconocidas como experiencias alucinatorias por el sujeto. Aún más amplia es la definición que incluye otros síntomas positivos de la esquizofrenia (p. ej., lenguaje desorganizado, comportamiento gravemente desorganizado o catatónico). Al contrario que estas definiciones basadas en síntomas, la definición utilizada en anteriores clasificaciones (p. ej., DSM-II y CIE-9) era probablemente demasiado amplia y se centraba en la gravedad del deterioro funcional, de forma que un trastorno mental se denomina *psicótico* si ocasionaba un «deterioro que interfería en gran medida con la capacidad para responder a las demandas cotidianas de la vida». Finalmente, en el DSM- IV, el término se ha definido conceptualmente como una pérdida de las fronteras del ego o un grave deterioro de la evaluación de la realidad.

La definición de los distintos trastornos pone énfasis en diferentes aspectos de las varias definiciones del término *psicótico*. En la esquizofrenia, el trastorno esquizofreniforme, el trastorno esquizoafectivo y el trastorno psicótico breve, el término *psicótico* se refiere a las ideas delirantes, a cualquier alucinación manifiesta, al lenguaje desorganizado o al comportamiento desorganizado o catatónico. En el trastorno psicótico debido a una enfermedad médica y en el trastorno psicótico inducido por sustancias, *psicótico* se refiere a las ideas delirantes o únicamente a aquellas alucinaciones en las que no hay conciencia de patología. Finalmente, en el trastorno delirante y en el trastorno psicótico compartido, *psicótico* es equivalente a delirante.<sup>1</sup>

A lo largo de la historia, la psicosis han tenido un importante hándicap añadido en cuanto a su comprensión, probablemente no sólo por la complejidad de la mente, sino porque quien lo intenta estudiar de forma empírica choca con un semejante cuya mente psicótica niega, por definición, el empirismo. Y no sólo hay una incomprensión que, aunque mermada, permanece en nuestros días; sino que cabe añadir el pavor (con frecuencia justificado) que genera a nivel social la imprevisibilidad de una persona cuya percepción no se basa en los sentidos. Pacientes incomprendidos, marginados, temidos.

## 2. EPIDEMIOLOGÍA

En cuanto a la epidemiología, cabe decir que actualmente la salud mental en general figura como una prioridad sanitaria en la agenda política en Europa, el Estado español y Cataluña. En Cataluña, según datos de 2006, la prevalencia vida por trastornos mentales es del 20,3% en los hombres y del 26,9% en las mujeres. Entre los usuarios de la atención primaria, la prevalencia de trastornos mentales es del 31,7%.<sup>2</sup>

Se estima que el 3% de las personas experimentan algún episodio psicótico a lo largo de su vida. La psicosis más característica, la esquizofrenia, presenta una incidencia anual de 1 por 10.000 habitantes y una prevalencia cercana al 1% de la población.<sup>3</sup> Otros estudios, específicos sobre población española, de estimación y teniendo en cuenta incidencia/mortalidad, proponen cifras más bajas de esquizofrenia: una prevalencia promedio estimada de 3.0 por cada 1000 habitantes por año para los hombres, y levemente más bajo para las mujeres: 2.86 por cada 1000.<sup>4</sup>

## 3. FÁRMACOS ANTIPSICÓTICOS. HISTORIA.

En los años 50', tras los ensayos con clorpromazina de los franceses Delay y Deniker descubriendo sus propiedades como primer antipsicótico o neuroléptico (del griego: "atar los nervios"), la psiquiatría experimenta una inflexión importante pues disminuye enormemente el número de ingresos en instituciones psiquiátricas. Pronto Janssen describiría el haloperidol, y durante décadas aparecieron sustancias similares en eficacia y toxicidad.<sup>5,6</sup> Los efectos adversos más llamativos eran sin duda el extrapiramidalismo y la discinesia tardía,<sup>7,8</sup> y su trascendencia sobre todo reside en el riesgo que entraña de mal cumplimiento del tratamiento, sobre todo la acatisia.<sup>9</sup>

Durante los años 90' surge un nuevo grupo, denominados antipsicóticos "atípicos" o también "de segunda generación" cuya ventaja era poseer similar e incluso mayor eficacia antipsicótica que los neurolépticos convencionales pero menor presencia de efectos adversos extrapiramidales: así se describió tanto con risperidona<sup>10,11</sup> como con olanzapina o amisulpiride<sup>12,13</sup> o las más recientes quetiapina y ziprasidona.<sup>14,15</sup> Presumiblemente se tradujo en una mejoría en la adherencia al tratamiento y en la calidad de vida de los pacientes.<sup>12,16</sup> Además suponen igual o mayor eficacia sobre síntomas negativos<sup>17</sup> y menos alteraciones cognitivas<sup>18</sup>.

#### 4. CLASIFICACIÓN

Así pues, podríamos clasificar los neurolépticos según sus propiedades farmacológicas en: <sup>19</sup>

1) Típicos o clásicos (eficaces en síntomas positivos):

- Fenotizinas: levopromacina, trifluoroperacina, tioridazina, periciazina, trifluoperazina.

- Butirofenonas: haloperidol, penfluridol.

- Tioxantenos: tiotixeno.

2) Atípicos (alteran también receptores de 5HT, muscarínicos, histamínicos; eficaces en síntomas positivos y negativos):

- Dibenzodiacepinas: Pocos efectos extrapiramidales, su acción es antagónica; predominantemente sobre los receptores 5HT<sub>2</sub>. Ej.: clozapina, olanzapina, clotiapina, quetiapina.
- Bencisoxazoles: producen mínima sedación y tienen bajo riesgo de efectos extrapiramidales. Ej.: risperidona.
- Benzamidas sustituidas: amisulpride, remoxisulpride.
- Benzotiazolilpiperazinas: ziprasidona.
- Arilpiperiditindoles: sertindol.

#### 5. EFECTOS ADVERSOS DE CARÁCTER METABÓLICO

Durante los años 90' se extiende el uso de estos antipsicóticos atípicos, con menor riesgo de extrapiramidalismo, sobre todo en países occidentales. Pero la patología psicótica, per sé una condición que está en relación con estilos de vida y hábitos dietéticos desequilibrados que generan vulnerabilidad a sufrir obesidad <sup>20</sup>, estaba comenzando a tratarse con fármacos que pronto se descubrieron como desencadenantes de ganancia ponderal (principalmente a expensas de obesidad central).<sup>21,22</sup> Se postulan el aumento del apetito (con ganancia de masa adiposa) y la acción de estos fármacos sobre el metabolismo de los hidratos de carbono como mecanismos patogénicos<sup>23</sup>.

Además, y probablemente debido a la obesidad que producen<sup>24</sup>, los neurolépticos atípicos (y aunque en menor grado, también los típicos)<sup>25, 26</sup> inducen o exacerbaban trastornos metabólicos que componen, junto a la obesidad, el síndrome metabólico: diabetes mellitus (DM) tipo II y situaciones predisponentes (resistencia a la insulina, hiperglucemia),<sup>27,28</sup> dislipemia y hipertensión arterial (HTA).<sup>29,30,31,32,33,34</sup> Estas condiciones se consideran

factores de riesgo cardiovascular (FRCV), es decir: implican un mayor riesgo cardiovascular (RCV) <sup>35, 36</sup>. Además parece ser más acusado si los pacientes reciben dicha medicación desde jóvenes <sup>37</sup>.

Un estudio a destacar por ser quizá el más cercano en cuanto a la población que nos ocupa, quizá sea el CLAMORS,<sup>38</sup> realizado sobre 1452 pacientes esquizofrénicos en tratamiento neuroléptico oral: los resultados arrojaron una mayor prevalencia del síndrome metabólico (respecto a población no psicótica ajustando por edad), y un debut de éste a edades significativamente más tempranas (10-15 años) que en población no psicótica.

No es sorprendente que hayan proliferado los artículos en los que se recomienda un control metabólico especial de estos pacientes: <sup>23,39,40,41</sup> quizá a destacar una publicación sueca del año 2010 por ser la primera guía clínica validada. <sup>42</sup>

Sin embargo, la emergente puesta en práctica está obstaculizada por las características propias de este tipo de paciente (descompensaciones que suponen mala adherencia a tratamiento y al seguimiento voluntarios) y de la relación médico-paciente aún hoy condicionada por la ocasional aversión del profesional, quizá una reacción residual del argumento descrito al inicio de este apartado, ya que el paciente psicótico no es un paciente “fácil”, y aún menos si tenemos en cuenta la idiosincrasia de la Atención Primaria en nuestro ámbito. Estas condiciones explicarían el infradiagnóstico e infratratamiento de enfermedades orgánicas que se evidencia aún actualmente en estos pacientes. <sup>43,44</sup>

## 6. MORTALIDAD CARDIOVASCULAR

A pesar del gran número de publicaciones que avalan la relación entre los antipsicóticos y el aumento del RCV, el tema no está exento de cierta controversia al hablar de la mortalidad asociada a dichos factores de riesgo. El mayor riesgo CV conferiría una mortalidad CV aumentada en los psicóticos y por tanto estos fármacos influirían negativamente. <sup>45,46,47</sup>

En cambio, otras publicaciones <sup>48,49</sup> avalan su eficiencia coste-beneficio en cuanto que disminuyen la mortalidad global y demostrando que sin diferencias entre clásicos y atípicos. Probablemente los factores intrínsecos a la patología psicótica (malos hábitos dietéticos, poca actividad física, tabaquismo y otras adicciones, alto riesgo de autolisis y otras conductas de riesgo), que se acentúan si no existe buen control, tengan un papel en la explicación. <sup>50,51</sup> Conviene destacar que las acciones a llevar a cabo han de

centrarse en los hábitos de vida (sobre todo tabaco y actividad física)<sup>52</sup>. De hecho, se publicó un estudio británico de cohortes que concluye que la mayor mortalidad CV no estaría relacionada con los fármacos.<sup>53</sup>

## 7. OTROS EFECTOS ADVERSOS

Aparte de los ya citados efectos extrapiramidales cabe citar otros efectos que producen estos medicamentos:

- Se han registrado alteraciones de la prolactina, como hiperprolactinemia y galactorrea así como alteraciones de la esfera sexual y mayor riesgo de cáncer de mama.<sup>54,55</sup>
- Cataratas, aunque no está bien definido.<sup>56</sup>
- También se han demostrado efectos sobre el alargamiento del QT que varía según el fármaco, si bien no se constata que aumente la prevalencia de coronariopatía.<sup>57</sup>
- La clozapina se asocia con miocarditis.<sup>58</sup>

Existen otros efectos adversos (valgan los de sobredosificación, intoxicación aguda, o el síndrome neuroléptico maligno, entre otros), que se asocian en mayor o menor grado según el principio activo, pero no serán indagados ya que no son objeto de este estudio.

## **OBJETIVOS DEL ESTUDIO**

### Objetivo principal:

Analizar la prevalencia y el manejo de FRCV y eventos CV en psicóticos respecto al resto de la población.

### Objetivos específicos:

- Observar diferencias de registro de FRCV
- Valorar las diferencias en la prevalencia de los FRCV

- Estudiar el control de los FRCV.
- Estudiar la prevalencia de ECV.
- Observar diferencias en la prescripción de fármacos de control CV

## HIPÓTESIS

- Los pacientes con psicosis presentan una prevalencia mayor de FRCV y de eventos CV que los no psicóticos de la misma edad y sexo.
- Los FRCV se controlan peor en pacientes psicóticos respecto al resto de la población.
- La prescripción de fármacos para controlar FRCV es menor en pacientes psicóticos respecto a los no-psicóticos de la misma edad y sexo.

## MATERIAL Y MÉTODOS

### 1. ÁMBITO

El barrio del Raval (al cual pertenecen las ABS Raval Nord y Raval Sud) presenta unas características demográficas, socio-económicas y culturales que condicionan la salud de las personas que lo habitan.

Con respecto al global de la ciudad de Barcelona y con datos públicos del Padrón Municipal del Ayuntamiento de junio de 2009, existen diferencias reseñables:

- La población activa es la predominante (personas 14-64 años suponen un 75%, el porcentaje de niños es similar al municipal y, el de ancianos, menor), con mayor proporción de varones (asciende a 54.7%, invertido respecto al resto de la ciudad).
- Es el área con mayor tasa de inmigración extranjera (54.1%, de los cuales casi la mitad son asiáticos, aunque el resto se hallan en mayor proporción sea cual sea el continente de origen, a excepción de los inmigrantes europeos que se concentran en otras zonas metropolitanas).



- El nivel educativo es similar al global aunque a expensas de menor población con estudios superiores.
- En cuanto a la distribución por hogar, en el Raval predominan las personas que viven solas o aquéllas que conviven con 3 ó más adultos (muchas viviendas son pequeñas y cerca del 80% construidas antes de 1940).

Además, el nivel socio-económico es, en general, bajo, y existe un alto grado de marginación, prostitución y drogodependencia, así como de inmigrantes ilegales y sin-techo, lo cual pone en entredicho que los datos censales sean del todo fidedignos.

En resumen, se trata un barrio históricamente pobre que, a pesar de los esfuerzos políticos por restaurarlo para mejorar su imagen (para revalorizarlo de cara al turismo o al inmigrante adinerado), se encuentra aún en transición: permanece un importante colectivo marginado, entremezclado con familias humildes que llevan décadas instaladas y que están aprendiendo a convivir con otras culturas aportadas por jóvenes inmigrantes (con escasos recursos económicos atraídos por el bajo precio de la vivienda, habitualmente, precaria).

Todas estas circunstancias presumiblemente deben favorecer el desencadenamiento de patologías psicóticas y/o la instalación de pacientes psicóticos en el barrio, pero a su vez hay un déficit de soporte social que en buena parte cercena la posibilidad de un diagnóstico, un seguimiento evolutivo y una adherencia al tratamiento adecuados para dichos pacientes.

## 2. DISEÑO DEL ESTUDIO:

Estudio analítico casos y controles apareados por edad y sexo, con razón 1:3 (psicóticos/no-psicóticos).

- Criterios de inclusión: Población mayor de 18 años atendida al menos en una ocasión en el C.A.P. Raval Sud de la cual quede registro en el programa eCAP durante el año natural 2010.
- Criterios de exclusión: ausencia de oficialidad administrativa que certifique que el paciente corresponde al área básica de salud (ABS) (por ejemplo: visitas únicamente en Urgencias, no tener asignación a un médico), registro en el ABS con fecha posterior al 1.1.2010, éxitus durante el periodo del estudio (año 2010). Pacientes psicóticos diagnosticados de psicosis en 2010 (casos incidentes en el periodo del

estudio), diagnóstico dado de baja o anulado en dicho periodo. Pacientes no psicóticos que tuvieran medicación neuroléptica activa, independientemente del motivo de la prescripción.

- Selección de casos:

Debían satisfacer, desde el inicio del año 2010, el criterio “diagnóstico de psicosis” definido según los códigos establecidos en E-cap, de la clasificación CIE- 10 de 1992:

- F20 (esquizofrenia),
- F21 (trastorno delirante),
- F22 (trastorno esquizo-típico),
- F25 (trastornos esquizo-afectivos),
- F28-29 (otros trastornos psicóticos de origen no orgánico),
- F31 (psicosis maníaco-depresiva/trastorno bipolar),
- F39 (psicosis de origen afectivo).

- Selección de controles:

Se asignaron en proporción 3:1 a los casos, emparejados por sexo y edad en años, a través de aleatorización con el método “Uniform” (randomiza los casos asignándoles un número al azar entre 1 y 10.000).

### 3. VARIABLES ESTUDIADAS

#### 1. Sociodemográficas

- a. Sexo (varón: 1, mujer: 2)
- b. Edad (en años)

#### 2. Variable principal independiente: psicosis / no-psicosis

3. Factores de riesgo cardiovascular. Se definieron las variables según la constancia o no del diagnóstico en el programa eCAP (CIE-10), y al igual que en el caso de los diagnósticos que conciernen a la psicosis, debían constar antes del inicio de 2010 y permanecer activas durante todo este año natural. Las variables (con el código CIE-10 entre paréntesis) fueron:

- a. Diabetes mellitus tipo I (E10)
- b. DM tipo II (E11)
- c. Obesidad (E66)
- d. Dislipemia (E78)

- e. HTA (I10)
  - f. Tabaquismo.
4. Prescripción activa de fármacos, neurolépticos o de control cardiovascular, que debían constar como activos no sólo por el registro en el eCAP sino asimismo constancia de facturación en farmacia. Se dividió por grupos terapéuticos establecidos por la Guía Farmacoterapéutica (Comissió Farmacoterapèutica, GenCat, 2010), y para facilitar su manejo, en la siguiente sub-clasificación:
- a. Antipsicóticos (N05A)
  - b. Anitidiábeticos: orales (A10B), insulinas (A10A)
  - c. Antihipertensivos puros (C02) y otros fármacos usados para la HTA: diuréticos (C03), betabloqueantes (C07), antagonistas del calcio (C08), modificadores de la angiotensina (C09)
  - d. Vasoterapia: vasodilatadores periféricos (C04)
  - e. Hipolipemiantes (C10A)
  - f. Antiagregantes (B01AD)
5. Número de veces que se han registrado en 2010 las variables cuantitativas que confieren RCV (evaluamos si se realiza la actividad preventiva, y por tanto consta en la hoja de seguimiento del ECap, no el resultado de la medición):
- a. Presión arterial (TA),
  - b. Índice de masa corporal (IMC)
  - c. Perímetro abdominal (PA),
  - d. Perfil lipídico,
  - e. Glucemia basal en sangre venosa (Glu),
  - f. Hemoglobina glicada (HbA1),
  - g. Riesgo cardiovascular estimado (REGICOR).
6. Valor de la media numérica de los resultados registrados en 2010 de dichas variables cuantitativas de control CV:
- a. TAS (mmHg),
  - b. TAD (mmHg),

- c. IMC (kg/m<sup>2</sup>),
  - d. PA (cm),
  - e. Colesterol LDL (mg/dl),
  - f. Colesterol HDL (mg/dl),
  - g. Colesterol total (mg/dl),
  - h. Triglicéridos (mg/dl),
  - i. Glu (mg/dl),
  - j. HbA1 (%),
  - k. REGICOR (%),
7. Número de veces que se registraron las variables cualitativas que confieren control CV:
- a. Tabaquismo (en la “hoja de seguimiento” del eCAP),
  - b. ECG, diferenciando entre: “no realizado” / “realizado no-patológico” / “realizado patológico (sin especificar)”
8. Concomitancia de diagnóstico de ECV (se definieron las variables según la constancia o no del diagnóstico en el programa eCAP, y al igual que en el caso de los diagnósticos que conciernen a la psicosis o a los FRCV, podían constar antes del inicio de 2010. Las variables (con el código CIE-10 entre paréntesis) , por subgrupos fueron:
- a. Ángor/ angina de pecho (I20)
  - b. IAM (I21)
  - c. Síndrome coronario crónico (I25)
  - d. Ictus, sin especificar (I61)
  - e. Arteriopatía periférica (I73.9)

#### 4. HERRAMIENTAS INFORMÁTICAS Y ESTADÍSTICAS

- Se utilizaron como herramientas informáticas: la extracción de datos fue principalmente del eCAP y accesorias, el programa de Microsoft Office-Access 2007 para completar la base de datos, y el programa SPSS versión 13 para los estudios bioestadísticos.

- En la estadística descriptiva, de las variables de tipo cualitativo se determinaron los porcentajes y sus intervalos de confianza (IC) (del 95%). En las variables de tipo cuantitativo se estudiaron medidas de tendencia central (media, mediana y moda), de dispersión (desviación estándar) y los intervalos de confianza. Frecuentemente se expresa como media  $\pm$  desviación estándar. La normalidad de las variables cuantitativas fue estudiada mediante la prueba de K-S.
- En la estadística analítica se utilizaron la prueba de diferencia de medias (t de Student), ANOVA, Xi-cuadrado( $X^2$ ), coeficiente de correlación de Pearson o Spearman según la naturaleza de las variables.

## 5. PLAN DE ANÁLISIS

- Estadística descriptiva general:
- La comparación de dos variables cualitativas se basa generalmente en las tablas de contingencia y el cálculo del  $X^2$ .
- La comparación de dos variables cuantitativas se basa generalmente en los modelos de regresión lineal.
- La comparación de una variable cualitativa y otra cuantitativa se basa generalmente en el modelo de análisis de la varianza (ANOVA).
- Para cuantificar el peso de la diferencia entre casos y controles se utiliza el cálculo de los Odds Ratio y sus intervalos de confianza.

## RESULTADOS

El tamaño final de la muestra estudiada fue de 33 casos de pacientes con psicosis y 99 controles no psicóticos. La edad media fue de 51.9 ( $\pm 22.1$ ) años, con un 42.4% de hombres. Queda reflejado en la tabla 1.

Las variables descriptivas de la muestra se representan en la tabla 1, donde se observa que existe un mayor porcentaje de fumadores activos (según anamnesis registrada) entre los pacientes psicóticos (15.2% vs 4.0%) con diferencias estadísticamente significativas. También se aprecia una tendencia a la significación en cuanto a que los psicóticos tienen un menor IMC pero unos niveles de LDL más elevados.

	<b>Psicóticos (n=33)</b>	<b>No psicóticos (n=99)</b>	<b>Dif Significativa (p&lt;0.05)</b>
Edad	51.9 ± 22.1	51.9 ± 22.1	NS
Sexo (porcentaje de hombres)	42.4%	42.4%	NS
Fumadores activos que constan respecto a los entrevistados	15.2%	4.0%	0.03
Indice de Masa Corporal	25.9 ± 5.50	29.5 ± 6.39	0.11 (NS)
Perímetro abdominal	115 ± 10.1	93.5 ± 40.3	NS
PA sistólica	132.4 ± 17.4	133.3 ± 14.8	NS
PA diastólica	77.6 ± 11.9	76.3 ± 11.0	NS
Glucemia basal de laboratorio	111.4 ± 32.5	102.3 ± 42.1	NS
HbA1c	6.50 ± 1.75	6.97 ± 1.76	NS
Colesterol total	214.4 ± 53.9	205.2 ± 56.5	NS
HDL colesterol	49.4 ± 15.2	49.6 ± 11.6	NS
LDL colesterol	145.5 ± 47.4	117.5 ± 46.9	0.12 (NS)
Triglicéridos	161.8 ± 142.6	193.1 ± 253.9	NS
REGICOR	4.78 ± 2.33	3.80 ± 2.45	NS
Anomalías en el ECG	0%	7.7%	NS

**Tabla 1: Descripción general de la muestra según grupo de estudio.**

*Las variables numéricas se representan con la media y la desviación estándar ( $m \pm DE$ ) y las cualitativas según el porcentaje sobre el total de casos válidos en la columna.*

En lo que respecta al cribado y registro de los FRCV en la historia clínica informatizada (eCAP), se corroboran los datos anteriores sobre obesidad y se describe un mayor registro anamnesis sobre tabaquismo entre los pacientes con psicosis.

Aunque clínicamente existen algunas variables infra-registradas en pacientes psicóticos (como el cálculo del REGICOR o la práctica de ECG), desde el punto de vista estadístico no existe significación. Asimismo, destaca el bajo registro generalizado del perímetro abdominal. (Tabla 2).

<b>REGISTRO FRCV</b>	<b>Psicóticos (n=33)</b>	<b>No psicóticos (n=99)</b>	<b>Diferencia significativa (p&lt;0.05)</b>
porcentaje de pacientes con $\geq 1$ registro en 2010			
Consumo de tabaco	38.5%	10.3%	0.03
Presión Arterial	45.4%	40.4%	NS
Obesidad(IMC)	33.3%	69.7%	0.04
Obesidad troncular (Perímetro abdominal)	3.0%	2.0%	NS
Colesterol total	36.4%	41.4%	NS
Perfil lipídico (HDL, LDL, TAG)	30.3%	33.3%	NS
Cálculo del REGICOR	3.0%	9.1%	NS
Práctica de ECG	9.1%	26.3%	NS
Glucemia basal analítica	36.4%	41.4%	NS
HbA1c	15.2%	16.2%	NS

**Tabla 2: Registro de los FRCV según grupo del estudio.**

*La prevalencia se expresa en forma de porcentaje con su intervalo de confianza sobre el total de casos válidos para cada columna. En la última columna se representan los Odds Ratio entre los grupos del estudio (psicóticos vs no psicóticos) y sus intervalos de confianza.*

La asociación entre la psicosis y la ECV se refleja en la tabla 3. Si bien no se obtuvieron OR significativos en ningún apartado, destaca la mayor prevalencia de ictus en pacientes psicóticos (6.1% vs 1.0%), y la baja prevalencia de dislipemia en psicóticos (12.1% vs 25.3%) y de enfermedad coronaria (tanto IAM, como ángor, como síndrome coronario crónico) en ambos grupos siendo ausente en el grupo de casos.

	<b>Psicóticos (n=33)</b>	<b>No psicóticos (n=99)</b>	<b>Odds Ratio (IC)</b>
DM1	0	0	-
DM2	9.1	9.1	1
Obesidad (IMC>30)	21.2	20.2	1.06 (0.40-2.81)
Dislipemia	12.1	25.3	0.41 (0.13-1.25)
HTA	30.3	36.4	0.76 (0.33-1.78)
Ángor	0	6.1	-
Infarto Agudo de Miocardio (IAM)	0	2.0	-
Síndrome coronario crónico	0	3	-
Ictus	6.1	1.0	6.32 (0.74-54.4)
Arteriopatía periférica	3.0	0	-

**Tabla 3: Prevalencia de las co-morbilidades en ambos grupos del estudio.**

*La prevalencia se expresa en forma de porcentaje sobre el total de casos válidos para cada columna. En la última columna se representan los Odds Ratio entre los grupos del estudio (psicóticos vs no psicóticos) y sus intervalos de confianza.*

Por último, se analiza el uso de fármacos indicados en las patologías CV a estudio como plasma la tabla 4, valorándose sólo la proporción de pacientes medicados sobre el grupo de pacientes diagnosticados de la enfermedad y no sobre la muestra completa. La vasoterapia y antiagregantes se consideraron fármacos indicados en prevención secundaria CV.

No se observaron diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos. No obstante, existía mayor prescripción activa de fármacos vasoterapéuticos entre los psicóticos.



PRESCRIPCIÓN DE FARMACOS en pacientes con la patología CV	Psicóticos (n=33) % de	No psicóticos (n=99)	Odds Ratio (IC)
Antidiabéticos	0/3 (0%)	3/9 (33.3%)	-
Antihipertensivos	2/10 (20%)	11/36 (30.6%)	0.57 (0.1-3.13)
Vasoterapia (prev 2ª)	3/5 (60%)	5/14 (35.7%)	2.7 (0.32-22.5)
Hipolipemiantes	1/4 (25%)	6/25 (24%)	1.06 (0.09-12.7)
Antiagregantes (prev2ª)	1/5 (20%)	2/14 (14.3%)	1.5 (0.09-22.6)

**Tabla 4: Uso de fármacos para el control de los factores de riesgo cardiovascular y las comorbilidades según grupo del estudio.**

*En las celdas se expresa el número de sujetos en tratamiento /sujetos con la enfermedad y entre paréntesis el porcentaje de sujetos tratados sobre el total de casos válidos de la columna. En la última columna se representan los Odds Ratio entre los grupos del estudio (psicóticos vs no psicóticos) y sus intervalos de confianza.*

## DISCUSION

Entre las principales limitaciones del estudio y posibles sesgos, cabe destacar:

- El tamaño de la muestra es escaso, lo que se traduce en que tiene más dificultades para evidenciar relaciones significativas estadísticamente, aunque clínicamente puedan ser de gran interés.
- Existe una población asignada para la ABS Raval Sud de 34.000 pacientes, pero en 2010 se visitaron aproximadamente la mitad (16.000). Entre la población psicótica, la proporción desciende al 33% (31 de 92 que cumplían el resto de criterios de inclusión, es decir, diagnóstico validado y activo en el Ecap). Se intentó minimizar cribando a la muestra a través de haberse visitado al menos una vez.
- El hecho de haber trabajado con el registro informatizado del eCAP, puede implicar la pérdida de algunos casos, puesto que no siempre el registro de los datos es completo.

- Existe una disociación entre el número de pacientes diagnosticados de psicóticos y aquéllos que reciben medicación perteneciente al grupo “antipsicóticos”. En una revisión completa de la población con prescripción activa de medicación neuroléptica se comprobó que la medicación se recibía en la mayoría de los casos a otras causas, en parte psiquiátrica (ansiedad, depresión, patología dual) pero también frecuentemente orgánica (síndrome vertiginoso o demencia). Se procuró minimizar el error por repercusión de los fármacos mediante la selección de controles que no recibieran dicha terapia.
- Sesgo por no aleatorizar por origen/etnia del paciente. En una población con tan alta tasa de inmigración como la de nuestro C.A.P. Raval Sud podría alterar los resultados.
- Sesgo por mala adherencia al seguimiento clínico del paciente y/o inercia terapéutica por parte del profesional en el ámbito de la Atención Primaria (los pacientes del grupo casos, debido a los factores ya comentados, son particularmente propensos a la discontinuidad en su control evolutivo).
- Existe un riesgo de que los datos recogidos se hayan visto artefactados por los objetivos (Dirección Por Objetivos, DPOs) que sirven de incentivos y pueden alterar la veracidad de los registros.
- El registro de variables como el tabaquismo activo, la glucemia capilar o el ECG son especialmente vulnerables a no quedar registradas (o sufrir un registro inadecuado) de forma ortodoxa a pesar de haber sido realizadas como actividad preventiva.

En cuanto a la interpretación de los resultados obtenidos, cabe destacar:

- En nuestro estudio se ha observado una clara diferencia en cuanto al hecho de que los pacientes con psicosis están más expuestos al FRCV del tabaquismo respecto a la población no psicótica, en concordancia con los estudios publicados al respecto <sup>38,52</sup>. A pesar de que el registro probablemente no es veraz (con respecto a la prevalencia real del tabaquismo), también destaca que los pacientes psicóticos han sido con mayor frecuencia interrogados al respecto, por una probable concienciación del personal sanitario en cuanto a la relación psicosis-tabaquismo, que se recomienda encarecidamente en los artículos que proponen un manejo. <sup>39,40,41,42,52</sup>

- En lo concerniente al registro de IMC, fue superior significativamente en el grupo control, y asimismo la media de la medición del IMC tendió a ser mayor en no-psicóticos (25.9 vs 29.5, aunque no es significativo), lo cual no concuerda con el estudio CLAMORS donde el IMC medio de los psicóticos españoles era 27.9,<sup>38</sup> claramente superior. El perímetro abdominal se descubre notablemente infra-valorado en ambos grupos.
- El diagnóstico de obesidad fue similar en ambos grupos a diferencia de la bibliografía consultada,<sup>20,21,25</sup> lo cual justificaría, junto con los hallazgos sobre IMC, una menor prevalencia detectada de síndrome metabólico y FRCV asociados en nuestro estudio respecto a la tónica general de los artículos consultados.<sup>26,30,31,35,36</sup>
- En consonancia con esta interpretación, DM y HTA obtuvieron registros similares en prevalencia por diagnóstico y en control (ya sea número de registros como las medias de TA, glucemia y HbA1), si bien la tendencia es a prescribir menor medicación entre los psicóticos.
- Llama la atención los resultados acerca de la dislipemia: si bien vemos un registro similar de análisis con perfil lipídico y de prescripción de hipolipemiantes en ambos grupos, el único valor analítico a destacar es el valor medio del colesterol LDL que tiende a aumentar entre los pacientes con psicosis pero paradójicamente la dislipemia aparece más prevalente en no-psicóticos. Aunque estas diferencias no sean estadísticamente significativas, podría interpretarse que un control analítico y un etiquetado diagnóstico más exhaustivos deben ser recomendados a los profesionales.
- El cálculo del REGICOR y la práctica del ECG tienden a realizarse más habitualmente en el grupo control, y ninguno de los ECG de pacientes psicóticos se informó de patológico. Exista o no la diferencia de RCV que otros estudios atribuyen a los psicóticos,<sup>30,35</sup> el control sí parece tender a diferir en detrimento de estos pacientes.
- El análisis de las ECV permite objetivar un registro general bajo del diagnóstico,<sup>43,44</sup> con una tendencia mayor a ictus en el grupo de psicóticos que concuerda con mayor tendencia a la prescripción de vasoterapia (único grupo de fármacos que demostró una tendencia franca a la diferencia significativa).

## CONCLUSIONES

Las principales conclusiones derivadas del estudio son:

- Los pacientes psicóticos están más expuestos al tabaquismo a pesar de ser cribada con mayor frecuencia por sus equipos de Atención Primaria.
- El IMC se registró con más frecuencia en no-psicóticos, aún así no hay diferencias en la media de sus cifras ni en la prevalencia de obesidad.
- Respecto al resto de FRCV y su medicación (obesidad, HTA, DM, dislipemia) no se presentan diferencias significativas en ambos grupos.
- Los datos respecto a la dislipemia y su manejo tienden a ser contradictorios: probablemente se requiera mayor exhaustividad en su control.
- No se puede concluir que hayan diferencias en el RCV (ni por FRCV ni por ECV), pero el control de RCV parece tender a ser menor en psicóticos.
- Se debe corroborar, mediante estudios de mayor muestra y potencia, la tendencia al menor control y si existe la necesidad de no sólo igualar sino potenciar dicho control CV en nuestra población psicótica.

## BIBLIOGRAFÍA

---

<sup>1</sup> American Psychiatrist Asociation; DSM IV: Manual diagnóstico y estadístico de las enfermedades mentales. Ed. Masson, 1995 (versión online).

<sup>2</sup> Departament de Salut de la Generalitat de Catalunya; Estudi de la prevalença de la depressió major i altres trastorns mentals a l'Atenció Primària de Salut. Catalunya 2006 (DASMAP). Barcelona: Departament de Salut, Direcció General de Planificació i Avaluació, Departament de Salut, Generalitat de Catalunya; 2007.

<sup>3</sup> Haro JM, Palacín C, Vilagut G, Romera B, Codony M, Autonell J, Ferrer M; Epidemiology of mental health disorders in Spain: methods and participation in the ESEMeD-Spain project. *Actas Esp Psiquiatr.* 2003;3 (3):00-00.

<sup>4</sup> Ayuso-Mateos JL, Gutierrez-Recacha P, Haro JM, Chisholm D; Estimating the prevalence of schizophrenia in Spain using a disease model. *Schizophr Res.* 2006 Sep;86(1-3):194-201.

<sup>5</sup> Granger B, Albu S; The haloperidol story. *Ann Clin Psychiatry.* 2005 Jul-Sep;17(3):137-40.

<sup>6</sup> Preskorn, SH; The evolution of antipsychotic drug therapy: reserpine, chlorpromazine, and haloperidol. *J Psychiatr Pract.* 2007 Jul;13(4):253-7.

- 
- <sup>7</sup> Saltz BL, Woerner MG, Kane JM, Lieberman JA, Alvir JM, Bergmann KJ, Blank K, Koblenzer J, Kahaner K; Prospective study of tardive dyskinesia incidence in the elderly. *JAMA*. 1991; 266:2402–2406
- <sup>8</sup> Kane J, Woerner M, Lieberman J; Tardive dyskinesia: prevalence, incidence, and risk factors. *J Clin Psychopharmacol* 1998; 8:52S-56S
- <sup>9</sup> Robinson D, Woerner MG, Alvir JM, Bilder R, Goldman R, Geisler S, Koreen A, Sheitman B, Chakos M, Mayerhoff D, Lieberman JA; Predictors of relapse following response from a first episode of schizophrenia or schizoaffective disorder. *Arch Gen Psychiatry* 1999; 56:241–247
- <sup>10</sup> Marder SR, Meibach RC; Risperidone in the treatment of schizophrenia. *Am J Psychiatry* 1994; 151: 825-835.
- <sup>11</sup> Peuskens J, on behalf of the Risperidone Study Group; Risperidone in the treatment of patients with chronic schizophrenia: a multi-national, multi-centre, doubleblind, parallel-group study versus haloperidol. *Br J Psychiatry* 1995; 166: 712-726.
- <sup>12</sup> Tollefson GD, Beasley CM Jr, Tran P, 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: 457-465.
- <sup>13</sup> Gilbody SM, Bagnall AM, Duggan L, Tuunainen A; Risperidone versus other atypical antipsychotic medication for schizophrenia. *Cochrane Database Syst Rev* 2000; (3): CD002306.
- <sup>14</sup> Copolov DL, Link CGG, Kowalczyk B; A multicentre, double-blind, randomized comparison of quetiapine (ICI 204,636, Seroquel) and haloperidol in schizophrenia. *Psychol. Med.* 2000; 30: 95-106.
- <sup>15</sup> Weiden PJ, Simpson GM, Potkin SG, O'Sullivan RL; Effectiveness of switching to ziprasidone for stable but symptomatic outpatients with schizophrenia. *J Clin Psychiatry* 2003 May; 64 (5): 580-8.
- <sup>16</sup> Bobes J, Gutiérrez M, Gibert J, González MP, Herraiz L, Fernández A; Quality of life schizophrenia: long-term follow-up in 362 chronic Spanish schizophrenic outpatients undergoing risperidone maintenance treatment. *Eur Psychiatry* 1998; 13: 158-163.
- <sup>17</sup> Carman J, Peuskens J, Vangeneugden A; Risperidone in the treatment of negative symptoms of schizophrenia: a meta-analysis. *Int Clin Psychopharmacol* 1995; 10: 207-213.
- <sup>18</sup> Meltzer HY; Introduction: Side Effects of Antipsychotic Medications: Physician's Choice of Medication and Patient Compliance. *J Clin Psychiatry* 2000; 61 (suppl. 8): 3-4.
- <sup>19</sup> Katzung, Bertram G; 9. Basic & Clinical Pharmacology. 2007 (9 edición). McGraw-Hill. pp. 655-656
- <sup>20</sup> Allison DB, Fontaine KR, Heo M, et al.; The distribution of body mass index among individuals with and without schizophrenia. *J Clin Psychiatry* 1999b; 60: 215-220.
- <sup>21</sup> Blackburn GL; Weight and Antipsychotic Medication. *J Clin Psychiatry* 2000; 61 (8): 36-41.
- <sup>22</sup> Allison DB, Mentore JL, Moonseong H, et al.; Antipsychotic- Induced Weight Gain: A comprehensive Research Synthesis. *Am J Psychiatry* 1999a; 156: 1686-1696.

- 
- <sup>23</sup> M. Hasnain, et al.; Clinical monitoring and management of the metabolic syndrome in patients receiving atypical antipsychotic medications, *Prim. Care Diab.* (2008)
- <sup>24</sup> Pischon T, Boeing H, Hoffmann K, Bergmann M, Schulze MB, Overvad K, et al.; General and abdominal adiposity and risk of death in Europe. *New England J Med* 2008; 359:2105 – 20.
- <sup>25</sup> Casey DE, Haupt DW, Newcomer JW, et al.; Antipsychotic-induced weight gain and metabolic abnormalities: implications for increased mortality in patients with schizophrenia. *J Clin Psychiatry.* 2004; 65 (Suppl 7): 4-18.
- <sup>26</sup> McIntyre RS, McCann SM, Kennedy SH.; Antipsychotic metabolic effects: weight gain, diabetes mellitus, and lipid abnormalities. *Can J Psychiatry.* 2001 Apr; 46(3): 273-81.
- <sup>27</sup> Haupt DW, Newcomer JW; Hyperglycemia and antipsychotic medications. *J Clin Psychiatry* 2001; 62 (Suppl 27): 15-26.
- <sup>28</sup> Citrome LL, Jaffe AB; Relationship of atypical antipsychotics with development of diabetes mellitus. *Ann Pharmacother.* 2003 Dec; 37(12): 1849-57.
- <sup>29</sup> Wilson PWF, Meigs JB; Cardiometabolic risk: A Framingham perspective. *Int J Obesity (2005)* 2008;32 Suppl 2:S17 – 20.
- <sup>30</sup> J.P. McEvoy, J.M. Meyer, D.C. Goff, H.A. Nasrallah, S.M. Davis, L. Sullivan, H.Y. Meltzer, J. Hsiao, S.T. Scott, J.A. Lieberman, 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.* 80 (2005) 19–32.
- <sup>31</sup> J.W. Newcomer, D.W. Haupt, The metabolic effects of antipsychotic medications, *Can. J. Psychiatry* 51 (2006) 480–491.
- <sup>32</sup> Yumru M, Savas HA, Kurt E, Kaya MC, Selek S, Savas E et al.; Atypical antipsychotics related metabolic syndrome in bipolar patients, *J. Affect. Disord.* 98 (2007) 247–252.
- <sup>33</sup> Le Noury J, Khan A, Harris M, Wong W, Williams D, Roberts T, Tranter R, Healy D; The incidence and prevalence of diabetes in patients with serious mental illness in North West Wales: two cohorts, 1875–1924 & 1994–2006 compared, *BMC Psychiatry* 8 (2008) 67
- <sup>34</sup> Fleischhacker WW, Cetkovich-Bakmas M, De Hert M, Hennekens CH, Lambert M, Leucht S, et al.; Comorbid somatic illnesses in patients with severe mental disorders: clinical, policy, and research challenges. *J Clin Psychiatry* 2008;69:514 – 9.
- <sup>35</sup> Meltzer HY, Davidson M, Glassman AH, Vieweg WV; Assessing cardiovascular risks versus clinical benefits of atypical antipsychotic drug treatment. *J Clin Psychiatry.* 2002;63 Suppl 9:25-9.
- <sup>36</sup> J.W. Newcomer; Antipsychotic medications: metabolic and cardiovascular risk, *J. Clin. Psychiatry* 68 (Suppl. 4) (2007) 8–13.
- <sup>37</sup> Correll CU, Manu P, Olshanskiy V, Napolitano B, Kane JM, Malhotra AK; Cardiometabolic risk of second-generation antipsychotic medications during first-time use in children and adolescents; *JAMA* 2009;302:1765 – 73.

- 
- <sup>38</sup> 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 Feb;90(1-3):162-73.
- <sup>39</sup> 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. *J Clin Psychiatry* 2004;65:267 – 72.
- <sup>40</sup> Marder SR, Essock SM, Miller AL, Buchanan RW, Casey DE, Davis JM, et al. Physical health monitoring of patients with schizophrenia. *Am J Psychiatry* 2004;161:1334 – 49.
- <sup>41</sup> 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 Sep;24(6):412-24. Epub 2009 Aug 13.
- <sup>42</sup> Gothefors D, Adolfsson R, Attvall S, Erlinge D, Jarbin H, Lindström K, et al.; Swedish clinical guidelines--prevention and management of metabolic risk in patients with severe psychiatric disorders. Swedish Psychiatric Association; *Nord J Psychiatry.* 2010 Oct;64(5):294-302.
- <sup>43</sup> 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.
- <sup>44</sup> Redelmeier DA, Tan SH, Booth GL; The treatment of unrelated disorders in patients with chronic medical diseases. *New Eng J Med* 1998;338:1516 – 20.
- <sup>45</sup> De Hert M, Schreurs V, Vancampfort D, VAN Winkel R; Metabolic syndrome in people with schizophrenia: a review. *World Psychiatry.* 2009 Feb;8(1):15-22.
- <sup>46</sup> Weinmann S, Read J, Aderhold V; Influence of antipsychotics on mortality in schizophrenia: systematic review. *Schizophr Res.* 2009 Aug;113(1):1-11. Epub 2009 Jun 12.
- <sup>47</sup> Hennekens CH, Hennekens AR, Hollar D, Casey DE; Schizophrenia and increased risks of cardiovascular disease. *Am Heart J.* 2005 Dec;150(6):1115-21.
- <sup>48</sup> Bushe CJ, Taylor M, Haukka J; Mortality in schizophrenia: a measurable clinical endpoint. *J Psychopharmacol.* 2010 Nov;24(4 Suppl):17-25.
- <sup>49</sup> Tiihonen J, Lönqvist J, Wahlbeck K, Klaukka T, Niskanen L, Tanskanen A, Haukka J; 11-year follow-up of mortality in patients with schizophrenia: a population-based cohort study (FIN11 study). *Lancet.* 2009 Aug 22;374(9690):620-7.
- <sup>50</sup> Newman SC, Bland RC; Mortality in a cohort of patients with schizophrenia: A record linkage study. *Can J Psychiatry/Rev can psychiatrie* 1991;36:239 – 45.
- <sup>51</sup> Osby U, Correia N, Brandt L, Ekblom A, Sparén P; Time trends in schizophrenia mortality in Stockholm county, Sweden: Cohort study. *BMJ (Clin Res Ed)* 2000;321:483 – 4.
- <sup>52</sup> Kilbourne AM, Morden NE, Austin K, Ilgen M, McCarthy JF, Dalack G, Blow FC; Excess heart-disease-related mortality in a national study of patients with mental disorders: identifying modifiable risk factors. *Gen Hosp Psychiatry.* 2009 Nov-Dec;31(6):555-63. Epub 2009 Aug 27.

---

<sup>53</sup> 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 Feb;64(2):242-9.

<sup>54</sup> Windgassen K, Wesselmann U, Schulze Monkong H; Galactorrhea and hyperprolactinemia in schizophrenic patients on neuroleptics: frequency and etiology. *Neuropsychobiology* 1996; 33:142–146

<sup>55</sup> Wang PS, Walker AM, Tsuang MT, Orav EJ, Glynn RJ, Levin R, Avorn J; Dopamine antagonists and the development of breast cancer. *Arch Gen Psychiatry* 2002; 59:1147–1154

<sup>56</sup> Ruigomez A, Garcia Rodriguez LA, Dev VJ, Arellano F, Raniwala J; Are schizophrenia or antipsychotic drugs a risk factor for cataracts? *Epidemiology* 2000; 11:620–623

<sup>57</sup> Suvisaari J, Perälä J, Saarni SI, Kattainen A, Lönnqvist J, Reunanen A; Coronary heart disease and cardiac conduction abnormalities in persons with psychotic disorders in a general population. *Psychiatry Res*. 2010 Jan 30;175(1-2):126-32. Epub 2009 Nov 18.

<sup>58</sup> Killian JG, Kerr K, Lawrence C, Celermajer DS; Myocarditis and cardiomyopathy associated with clozapine. *Lancet* 1999; 354:1841–1845