



PATOLOGÍA FÍSICA EN LA ESQUIZOFRENIA. REVISIÓN SISTEMÁTICA Y ANÁLISIS DE REGISTROS HOSPITALARIOS



**Instituto
de Salud
Carlos III**

Ministerio de Ciencia e Innovación

A|E *Agencia de Evaluación*
I|S *de Tecnologías Sanitarias*

Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (AETS)
Instituto de Salud Carlos III
Ministerio de Ciencia e Innovación
Monforte de Lemos, 5 – Pabellón 4
28029 MADRID (ESPAÑA)
Tels.: 91 822 20 05
Fax: 91 387 78 41

Catálogo general de publicaciones oficiales:

<http://publicaciones.administracion.es>

Para obtener este informe de forma gratuita en internet (formato pdf):

http://www.isciii.es/jsps/organizacion/evaluacion_fomento/publicaciones_agencia/publicaciones.jsp#Informes%20publicos%20de%20evaluacion

EDITA: AGENCIA DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS SANITARIAS
Instituto de Salud Carlos III – Ministerio de Ciencia e Innovación

N.I.P.O.:477-09-01 1-5

Imprime: Agencia Estatal Boletín Oficial del Estado.
Avda. de Manoteras, 54. 28050 – MADRID

El presente estudio se ha desarrollado en el marco de una línea de investigación de la Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias iniciada bajo convenio suscrito con Laboratorios BMS y continuada posteriormente al amparo del Plan Nacional de I+D+I (Proyecto nº PI06/90571)

Dirección AETS

Antonio Sarría Santamera

Elaboración y Redacción

Carmen Bouza Álvarez

Teresa López Cuadrado

Zuleika Saz Parkinson

Antonio Sarría Santamera

Raimundo Alcázar Alcázar

José María Amate Blanco

Documentación

Raimundo Alcázar Alcázar

Edición, maquetación y difusión

Antonio Hernández Torres

Para citar este informe

Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (AETS).

Instituto de Salud Carlos III - Ministerio de Ciencia e Innovación.

Bouza Álvarez C, López Cuadrado T, Saz Parkinson Z, Sarría Santamera A, Alcázar Alcázar R, Amate Blanco JM. "Patología física en la Esquizofrenia. Revisión sistemática y Análisis de Registros Hospitalarios". IPE 58/09.

Madrid: AETS - Instituto de Salud Carlos III, Julio de 2009.

Este texto puede ser reproducido siempre que se cite su procedencia.

ÍNDICE

RESUMEN	6
INTRODUCCIÓN	10
OBJETIVOS.....	12
MÉTODOS	13
CRITERIOS DE INCLUSIÓN	13
SELECCIÓN DE ESTUDIOS	14
EXTRACCIÓN DE DATOS	14
ANÁLISIS DE LA EVIDENCIA CIENTÍFICA.....	14
DESCRIPCIÓN DE DATOS Y SÍNTESIS DE LOS RESULTADOS.....	14
MORBILIDAD EN ESQUIZOFRENIA.....	16
CÁNCER	16
Conclusiones	16
DIABETES Y SÍNDROME METABÓLICO.....	17
Conclusiones	19
PATOLOGÍA RESPIRATORIA.....	20
Factores de riesgo	21
Conclusiones	22
PATOLOGÍA NEUROLÓGICA	22
Accidente Cerebrovascular.....	22
Convulsiones.....	22
Cefalea	23
Trastornos motores	23
Conclusiones	24
PATOLOGÍA HEPÁTICA. HEPATITIS	24
Patología hepática no especificada.....	24
Hepatitis C	24
Concurrencia de Esquizofrenia y abuso de drogas.....	25
Infección por Virus B y C en sujetos con Patología Mental Grave	25
Identificación del estado serológico B y C.....	28
Conclusiones	28
INFECCIÓN POR VIH	29
Prevalencia	29
Factores de riesgo	31
Conocimiento de la enfermedad.....	32
Identificación por parte de los profesionales	33
Conclusiones	33
PATOLOGÍA CARDÍACA	34
Conclusiones	35
MORTALIDAD EN ESQUIZOFRENIA.....	37
REVISIONES SISTEMÁTICAS/ META-ANÁLISIS PREVIOS	37
ESTUDIOS QUE APORTAN DATOS PRIMARIOS	37
Mortalidad por cualquier causa	37
Mortalidad por causas naturales.....	41
Mortalidad por causas naturales en ambos sexos	42
Mortalidad natural en hombres.....	47
Mortalidad natural en mujeres	48

CAUSAS DE MORTALIDAD NATURAL: PATOLOGÍAS ESPECÍFICAS.	50
Cáncer	50
Patología cardiovascular	51
Patología Respiratoria.....	52
Patología Digestiva.....	53
Patología del Sistema Nervioso	54
Patología Endocrina.....	55
Patología Urogenital	56
EXCESO DE MORTALIDAD NATURAL POR PATOLOGÍAS ESPECÍFICAS.....	56
CONCLUSIONES.....	57
LIMITACIONES.....	58
ANÁLISIS DEL REGISTRO NACIONAL DE ALTAS HOSPITALARIAS	60
INTRODUCCIÓN.....	60
MÉTODOS.....	60
Fuente de datos y periodo de análisis	60
Selección de casos y definiciones	60
Comorbilidades.....	60
Datos relativos a la población general	61
Análisis de datos.....	61
RESULTADOS	62
DISCUSIÓN	70
CONCLUSIONES.....	72
BIBLIOGRAFÍA	73
ANEXO I ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA DE LA LITERATURA	80
ANEXO II.a TABLA DE SÍNTESIS	84
TABLA 1. ESTUDIOS SOBRE INCIDENCIA DE CÁNCER: RIESGO RELATIVO	84
TABLA 2. ESTUDIOS SOBRE INCIDENCIA DE CÁNCER. TIPOS ESPECÍFICOS ...	84
TABLA 3. ESTUDIOS QUE COMPARAN FRECUENCIA EN ESQUIZOFRÉNICOS CON LA FRECUENCIA EN POBLACIÓN GENERAL	85
TABLA 4. ESTUDIOS QUE DESCRIBEN INCIDENCIA O PREVALENCIA EN ESQUIZOFRÉNICOS.	86
TABLA 5. ESTUDIOS QUE ANALIZAN LA POSIBLE ASOCIACIÓN ENTRE ESQUIZOFRENIA Y PATOLOGÍA RESPIRATORIA.....	87
TABLA 6. ESTUDIOS QUE ANALIZAN LA POSIBLE ASOCIACIÓN ENTRE ESQUIZOFRENIA Y PATOLOGÍA NEUROLÓGICA ESPECÍFICA.....	89
TABLA 7. ESQUIZOFRENIA Y TRASTORNOS DEL MOVIMIENTO	89
7.1. Parkinsonismo.....	89
7.2. Trastornos motores leves	90
7.3. Diskinesia	90
TABLA 8. PATOLOGÍA HEPÁTICA Y ESQUIZOFRENIA.....	91
TABLA 9. INFECCIÓN POR VIH	92
TABLA 10. INFECCIÓN POR VIH: ESTUDIOS QUE ANALIZAN FACTORES DE RIESGO Y GRADO DE PREOCUPACIÓN/CONOCIMIENTO POR LA INFECCIÓN.....	93
TABLA 11. ESQUIZOFRENIA Y PATOLOGÍA CARDIACA	94
11.a. Enfermedad diagnosticada	94
11.b. Enfermedad Autodeclarada	96
TABLA 12. ESTUDIOS QUE ANALIZAN EL INTERVALO QT EN PACIENTES CON ESQUIZOFRENIA.....	97
ANEXO II.b TABLA DE SÍNTESIS	84
TABLA 13. MORTALIDAD GLOBAL	98
TABLA 14. MORTALIDAD POR CAUSAS NATURALES	100
TABLA 15. MORTALIDAD POR PATOLOGÍA FÍSICA ESPECÍFICA.....	101
TABLA 16. MORTALIDAD POR PATOLOGÍA FÍSICA ESPECÍFICA EN HOMBRES...	102
TABLA 17. MORTALIDAD POR PATOLOGÍA FÍSICA ESPECÍFICA EN MUJERES....	103

RESUMEN

OBJETIVOS

Analizar de manera sistemática la evidencia científica que sustenta el concepto de una mayor morbilidad y mortalidad por causas físicas en pacientes con Esquizofrenia frente a la población general, conjugando revisión de la literatura y análisis de registros hospitalarios.

METODOLOGÍA

Se realiza la revisión de la literatura con una aproximación metodológica observacional, por considerar que esta forma de análisis permite realizar un abordaje más efectivo de la morbilidad y mortalidad por patología física en los individuos con Esquizofrenia. A continuación se analiza el registro nacional de altas hospitalarias procediendo a un estudio descriptivo sobre prevalencia y gravedad de las comorbilidades físicas así como su distribución en función de características demográficas.

Debido la limitada calidad de la descripción de los resultados, su multiplicidad y la diferente duración de los periodos de seguimiento, la síntesis de resultados en el apartado relativo a la morbilidad ha sido fundamentalmente descriptiva. El estudio de la mortalidad ha permitido la aplicación de técnicas de meta-análisis para obtener una medida global del riesgo de mortalidad de los pacientes con Esquizofrenia frente a la población de referencia. El análisis del registro de altas hospitalarias ha permitido un estudio descriptivo sobre las características demográficas, la prevalencia y gravedad de las comorbilidades físicas así como su distribución en función del sexo y diversos grupos de edad y su impacto sobre la mortalidad intrahospitalaria. Se ha estimado la prevalencia de cada uno de los grupos diagnósticos del CIE-9-CM seleccionados así como de las patologías incluidas en el Índice de Charlson.

RESULTADO

Se aprecia un exceso de morbilidad asociado a ciertos grupos de patologías. Así, las tasas relativas de incidencia / prevalencia de diabetes y de síndrome metabólico, son 2-4 veces superiores en la población con esquizofrenia que en la población general; con la reciente definición del síndrome metabólico basada en la concurrencia de diversos criterios diagnósticos se intuye la existencia de patrones propios para diferentes poblaciones o particularmente sensibles a fármacos concretos más que a familias de agentes antipsicóticos. Aunque con discrepancias entre los estudios, la patología respiratoria muestra prevalencia significativamente superior a la estimada en la población general y en la que parecen implicados otros factores además del hábito tabáquico. También es escasa la evidencia real sobre la mayor prevalencia de enfermedad hepática (especialmente hepatitis) aunque la prevalencia de infección por virus B y C es significativamente superior que en la población general. Debido a

que en algunos estudios la serología para VIH se realiza sólo en un limitado número de pacientes, es previsible que la tasa de infección por VIH esté infraestimada, pese a lo cual es significativamente superior que en la población general.

A su vez, los pacientes con esquizofrenia tienen un riesgo de mortalidad por causas naturales significativamente superior al de la población general. Este exceso de mortalidad que parece ser mayor entre mujeres, muestra una tendencia creciente y se asocia especialmente con: patología respiratoria (42.4%), patología cardiovascular (38%) y cáncer (18.5%).

El análisis epidemiológico del registro nacional de altas hospitalarias en población de más de 15 años, indica que en España la Esquizofrenia se asocia precozmente a una importante carga de comorbilidades físicas que se correlacionan significativamente con la mortalidad y que aumenta significativamente con la edad. Entre las patologías físicas, destaca la prevalencia de la diabetes (8%) y, en general la endocrina (16.5%). La patología circulatoria se codifica en el 15% de los casos, entre los que la Cardiopatía Isquémica viene a representar el 2% y el Infarto de Miocardio se registra en el 1.1% de la población analizada.

CONCLUSIONES

Se constata un exceso de morbilidad frente a la población general, asociado a diabetes y síndrome metabólico, patología respiratoria, hepatitis B y C y VIH. Sin embargo el exceso de mortalidad se asocia con patología respiratoria, patología cardiovascular y cáncer, aunque éste último no muestre mayor prevalencia en el análisis de morbilidad.

Por su parte se considera que la actitud del paciente es modificable pues, aunque se despreocupa de los riesgos, los conoce y puede responder aceptablemente a los programas educativos.

RECOMENDACIONES

Establecer sistemas apropiados de monitorización para el diagnóstico, tratamiento y seguimiento de las patologías de mayor impacto. Intervenciones para reducir los factores de riesgo modificables como la eliminación del consumo de alcohol y otros hepatotóxicos. Coordinar la intervención de los servicios de salud mental y los de atención primaria que atienden a cada paciente.

INAHTA STRUCTURED ABSTRACT

Title: PHYSICAL DISEASE IN SCHIZOPHRENIA: SYSTEMATIC REVIEW AND ANALYSIS OF HOSPITAL RECORDS

Author(s): Bouza Álvarez C, López Cuadrado T, Saz Parkinson Z, Sarría Santamera A, Amate Blanco JM **Agency:** AETS (Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias) (Spanish Health Technology Assessment Agency). **Contact:** Amate Blanco JM **Date:** July 2009. **Pages:** 103. **References:** 163. **Price:** 20€. **Language:** Spanish. **English abstract:** Yes. **ISBN:** 978-84-95463-55-5 **Technology:** Psychiatry. **MeSH keywords:** Schizophrenia. **Other keywords:** Epidemiology; Mortality; Morbidity; Harm Reduction; Physical Health; Health Care Services.

PURPOSE OF ASSESSMENT

To systematically analyze the scientific evidence that supports the concept of a greater morbidity and mortality with physical causes in patients with schizophrenia versus those of the general population, combining a review of literature with an analysis of hospital records.

METHODOLOGY

The review of literature is carried out by means of an observational methodological approach, as it is considered a form of analysis that allows for a more effective approach of the morbidity and mortality due to physical disease in subjects with schizophrenia. Below, the national hospital discharge registry is analyzed, followed by a descriptive study on the prevalence and seriousness of physical comorbidities, as well as their distribution in terms of their demographic characteristics.

Cost/economic analysis: No. **Expert opinion:** No.

Content of report / Main findings: Due to the limited description of the results, their multiplicity, and the different duration of the follow-up periods, the summary of results in the sections regarding morbidity and access to healthcare has been mainly descriptive. The study on mortality has allowed for the application of a meta-analysis in order to obtain an overall measurement of the mortality risk for patients with schizophrenia compared to the reference population. The analysis of the hospital discharge registry has allowed for a descriptive study about demographic characteristics, the prevalence and seriousness of physical comorbidities, and their distribution in terms of gender and different age groups and their impact on in-hospital mortality. The prevalence of each one of the selected ICD-9-CM diagnostic groups has been estimated, as well as the one for each of the diseases included in the Charlson Index.

MAIN SURVEY RESULTS

An excess in mortality has been associated to certain disease groups. Thus, the relative incidence/prevalence rates for diabetes and metabolic syndrome are 2-4 times higher in the population with schizophrenia than in the general population; with the recent definition of metabolic syndrome based on the concurrence of several diagnostic criteria, the possibility arises that there are specific patterns for each different population, or that they are particularly sensitive to particular drugs more than to families of anti-psychotic agents. Although there are discrepancies among the studies, respiratory disease shows a significantly high prevalence to the one estimated in the general population, and in which other factors aside from smoking appear to be implicated. Real evidence about the greater prevalence of liver disease (especially hepatitis) is also scarce, although the prevalence of virus B and C infection is significantly greater than in the general population. Because in some studies, HIV serology is only carried out in a limited number of patients, the rate of infection is expected to be underestimated; in spite of this, it is significantly higher than in the general population.

Moreover, schizophrenic patients have a mortality risk by natural causes that is significantly higher than that of the general population. This excess in mortality, which appears to be greater among women, displays a growing trend and is especially associated to: Respiratory disease (42.4%), cardiovascular disease (38%) and cancer (18.5%).

The epidemiological analysis of the national hospital discharge registry in the population over 15 years of age indicates that in Spain, schizophrenia is precociously associated to an important amount of physical comorbidities that are significantly correlated to mortality, and that increase significantly with age. Among the physical diseases, the prevalence of diabetes stands out (8%), and, in general, endocrine disease (16.5%) is prevalent. Cardiovascular Disease is coded in 15% of the cases, among which Ischemic Heart Disease represents 2% and Myocardial Infarction is recorded in 1.1% of the analyzed population.

RECOMMENDATIONS/CONCLUSIONS

Establish appropriate monitoring systems for diagnosis, treatment and follow-up of those diseases with a greater impact. Carry out interventions in order to reduce modifiable risk factors, such as the elimination of the intake of alcohol and of other hepatotoxic agents. Coordinate the intervention by mental healthcare services and primary healthcare services that care for each patient.

An excess in mortality is ascertained, compared to the general population, associated to diabetes and metabolic syndrome, respiratory disease, hepatitis B and C, and HIV. However, the excess in mortality is associated to respiratory disease, cardiovascular disease and cancer, although the last does not exhibit a greater prevalence in the morbidity analysis.

For their part, it is considered that the patients' attitude is modifiable, because, although they are not worried about the risks, they are familiar with them and can respond acceptably to educational programs.

Peer review process: Yes.

INTRODUCCIÓN

La Esquizofrenia es un trastorno mental crónico, grave y universal (WHO, 1997). Su incidencia anual se estima en 11,1 casos por 100.000 personas (Goldner, 2002). La prevalencia anual se estima en 0,34 por cada 100 habitantes (Goldner, 2002) mientras que las cifras estimadas de prevalencia-vida oscilan entre 0,55 y 1 por cada 100 habitantes (Goldner, 2002; Wyatt, 1988) siendo similares en hombres y en mujeres. Debido además a su carácter crónico y a su aparición en edades tempranas, la carga de la enfermedad y los costes, directos e indirectos (Rice, 1999), que ocasiona son substanciales tanto desde el punto de vista individual como social constituyendo un grave problema de salud pública (WHO, 1997).

En las últimas décadas se ha producido un importante avance en el conocimiento de los aspectos psiquiátricos de la enfermedad y se ha alcanzado un significativo consenso en su manejo, que se materializa en la publicación de diversas guías de práctica clínica tanto en España como en el extranjero (AATRM, 2003; APA, 1997)

Por otra parte, la Esquizofrenia se ha asociado históricamente a un exceso de mortalidad no psiquiátrica fenómeno que se vino relacionando con tuberculosis y demás enfermedades infecciosas relacionadas con deficientes condiciones asistenciales durante prolongados periodos de institucionalización (Tsuang, 1980; Allebeck, 1989).

Estudios más recientes, posteriores a la reforma psiquiátrica y al proceso generalizado de desinstitucionalización, que muestran una evolución hacia la mortalidad por causas no naturales como el suicidio y otros accidentes (Palmer, 2005; Neeleman, 2001), también detectan un aumento sensible de la mortalidad por causas naturales. Hasta el momento sólo un estudio (Brown, 1987) ha intentado analizar por medio de técnicas de meta-análisis el impacto de la patología somática sobre la mortalidad de estos pacientes. En dicho análisis se concluye que el exceso de mortalidad en la población con Esquizofrenia se debe en un 60% a causas naturales y en un 40% a causas no naturales (28% por suicidio y 12% por accidentes). Estudios posteriores han atribuido el exceso de mortalidad por causas naturales en dicha población a una mayor incidencia de enfermedades respiratorias, gastrointestinales, cardiovasculares e infecciones (Harris, 1998).

Paralelamente, la Esquizofrenia se ha asociado a lo largo de la historia a una mayor vulnerabilidad y una alta carga de comorbilidad no psiquiátrica (Koranyi, 1979; Ananth, 1984; Hall, 1985; Harris, 1988). En los últimos años parece haberse confirmado que los pacientes con Esquizofrenia tienen unas mayores tasas de enfermedades físicas que la población general (Harris, 1988; Jeste, 1996; Makikyro, 1998; Green, 2003) y que, además, en una gran proporción no son diagnosticadas y por tanto no tratadas (Koranyi, 1979; Harris, 1988; Makikyro, 1998; Green, 2003).

En la actualidad se reconoce de manera unánime que la identificación y el tratamiento de las enfermedades físicas supondrían un beneficio tanto individual para los pacientes con Esquizofrenia, al mejorar su calidad y su esperanza de vida, como económico y social (Marder, 2004; Goff, 2005; Goldman, 1999). Sin embargo, el

grado y las consecuencias así como el impacto sobre la utilización de recursos sanitarios de la patología física en estos pacientes son, en general, poco conocidos y parecen estar infraestimados (Jeste, 1996; Goldman, 1999). Los pacientes con comorbilidad física son habitualmente excluidos de los estudios de investigación clínica (Jeste, 1996; NICE, 2002). Por otro lado, la investigación empírica realizada sobre la prevalencia de procesos médicos en estos pacientes no es concluyente. Aunque diversos estudios han documentado la carga de patología física en individuos con Esquizofrenia, dichos estudios a menudo muestran notables limitaciones metodológicas como un escaso tamaño muestral y una reducida validez externa, sus resultados a menudo son contradictorios y no se conoce el impacto de dichos procesos sobre la calidad de vida ni la mortalidad de los pacientes. Paralelamente tampoco se conoce la contribución relativa de la propia idiosincrasia de la enfermedad, de los efectos secundarios de los tratamientos instaurados, de los estilos de vida comunes entre estos pacientes o de la existencia de barreras que dificultan su acceso a los servicios sanitarios (Lawrence, 2001).

Esta situación que no sólo contrasta con la mejora de la calidad de vida que el tratamiento actual ofrece al paciente con Esquizofrenia puede, además, tener una enorme repercusión tanto a nivel clínico individual como sobre la utilización de recursos en el sistema sanitario y, la sociedad en su conjunto. Todo ello hace ineludible una aproximación sistemática y metodológicamente adecuada al problema de la morbilidad física en la Esquizofrenia. Por otro lado, los avances producidos en el conocimiento de la enfermedad, las mejoras en el tratamiento y los cambios producidos en los sistemas de provisión de cuidados hacen necesaria una evaluación actualizada de la mortalidad en la Esquizofrenia.

OBJETIVOS

Analizar de manera sistemática la evidencia científica que sustenta el concepto de una mayor morbilidad y mortalidad por causas físicas en pacientes con Esquizofrenia frente a la población general y examinar sus causas.

Los **objetivos específicos** son:

- Realizar una revisión sistemática de la literatura sobre la incidencia y/o prevalencia de las siguientes patologías médicas en los individuos con Esquizofrenia:
 1. Cáncer
 2. Diabetes y Síndrome metabólico
 3. Patología respiratoria
 4. Patología neurológica
 5. Patología hepática
 6. Infección por VIH
 7. Patología cardíaca.
- Realizar una revisión sistemática de la literatura y meta-análisis de la mortalidad por causas globales y naturales en los individuos con Esquizofrenia.
- Realizar una revisión sistemática de la literatura sobre el acceso a los servicios de salud para el tratamiento y control de los problemas de salud física de los pacientes con Esquizofrenia.

MÉTODOS

Este estudio se plantea como una revisión de la literatura con una aproximación metodológica observacional, al ser esta forma de análisis la que permite realizar un abordaje más efectivo de la morbilidad y mortalidad por patología física en los individuos con Esquizofrenia y su accesibilidad a los servicios de salud (Ananth, 1984; Harris, 1988; Lipper, 1977).

Para la identificación de estudios se ha realizado una revisión sistemática de la literatura en la base de datos electrónica Medline hasta Enero 2006. Asimismo, se ha realizado una revisión manual de las referencias bibliográficas de los estudios obtenidos para localizar otros que pudieran cumplir los criterios de inclusión (Royle, 2003; NICE, 2004).

No han existido restricciones de lenguaje. Las estrategias de búsqueda empleadas se muestran en el Anexo 1. Los términos de la búsqueda se han seleccionado de manera tal que permitan que la búsqueda tenga la mayor sensibilidad y especificidad posibles.

CRITERIOS DE INCLUSIÓN

Para ser incluidos los estudios debían cumplir los siguientes criterios:

- **Diseño:** Estudios con seguimiento longitudinal de cohortes. Dado que en esta revisión se pretende analizar la máxima evidencia clínica disponible no se establecen limitaciones respecto al periodo de seguimiento.
- **Población:** Pacientes con diagnóstico formal de Esquizofrenia
- **Comparador:** Población general y/o sujetos con otra patología mental
- **Resultados:** Los estudios relativos a Morbilidad deben incluir información cuantitativa de la incidencia y/o prevalencia de cada una de las siguientes patologías:
 1. Cáncer
 2. Diabetes y Síndrome metabólico
 3. Patología Respiratoria
 4. Patología Neurológica
 5. Patología Hepática
 6. Infección por VIH
 7. Patología Cardíaca

Los estudios referentes a la Mortalidad deben presentar los resultados primarios de manera cuantitativa en forma de tasas o riesgo de mortalidad por causas generales y/o naturales o contener los datos necesarios para su cálculo.

Los estudios referentes al Acceso a los Servicios de Salud deben incluir medidas objetivas de acceso, utilización o resultados tanto de servicios en general o más concretos (visitas, pruebas diagnósticas, tratamientos).

SELECCIÓN DE ESTUDIOS

En la elaboración de este informe se han descartado los estudios sin resumen disponible en la base de datos electrónica. Asimismo, se excluyen de forma explícita aquellos estudios que de manera específica analizan los efectos de los fármacos antipsicóticos o comparan fármacos antipsicóticos entre sí.

Los estudios que cumplieron los criterios de inclusión fueron examinados de forma exhaustiva e independiente por dos revisores para descartar duplicidad de publicación o redundancias. En caso de discrepancias se buscó el acuerdo por consenso. Cuando los mismos pacientes se incluyen en más de un estudio, se seleccionó el estudio que proporciona mayor cantidad de información.

EXTRACCIÓN DE DATOS

Para la extracción de datos se diseñó un formulario específico en el que se incluyeron los siguientes:

- Información sobre el año, país de realización y diseño del estudio
- Información sobre la población de estudio y el grupo comparador si existe
- Información sobre los resultados
- Siempre que fue posible los resultados se extrajeron como datos crudos incluyéndose, en su caso, medidas resumen, intervalos de confianza y P-valores.

ANÁLISIS DE LA EVIDENCIA CIENTÍFICA

Se ha realizado siguiendo recomendaciones previamente validadas (Marder, 2004; Oxford EBM, 2001). Todos los estudios revisados para el análisis de morbilidad correspondían a niveles de calidad II-III.

DESCRIPCIÓN DE DATOS Y SÍNTESIS DE LOS RESULTADOS

Las características principales de cada uno de los estudios incluidos se presentan de forma detallada en el Anexo II. Dada la limitada calidad de la descripción de los resultados, su multiplicidad y la diferente duración de los periodos de seguimiento, la síntesis de resultados en los apartados relativos a la morbilidad y acceso a los servicios de salud es fundamentalmente descriptiva.

En cuanto a la mortalidad, para obtener una medida global del riesgo de mortalidad de los pacientes con Esquizofrenia frente a la población de referencia se han utilizado técnicas de meta-análisis mediante el software SE Stata 9 (StataCorp LP Texas USA 1984-2005). El meta-análisis se ha realizado empleando un modelo conservador de efectos aleatorios. Los estudios se han combinado atendiendo a la uniformidad en las medidas de resultado. El grado de inconsistencia entre los estudios se ha analizado mediante el estadístico I^2 (Higgins, 2003). Asimismo, se han empleado técnicas de meta-regresión para explorar la heterogeneidad en los resultados.

Se han realizado diversos análisis de subgrupos de acuerdo a variables definidas previamente. Dichas variables incluyen el sexo de los sujetos, la fecha de inicio de la

recogida de datos, el continente de realización del estudio, la duración del periodo de seguimiento, la condición de institucionalización o no institucionalización de la población de estudio, el empleo de fármacos psicotropos, el año de publicación y la calidad metodológica–nivel de evidencia científica de cada estudio. Debido a la enorme variación en las fechas del inicio del periodo de inclusión, en este estudio se ha fijado como nivel de corte el año 1980 coincidente con la puesta en marcha de la reforma psiquiátrica. Respecto a la fecha de publicación, en este estudio se ha tomado como punto de referencia el Meta-análisis de Brown cuya estrategia de búsqueda incluye estudios publicados hasta Diciembre de 1996. Siguiendo este criterio los estudios se han dividido en dos grandes grupos: 1-los publicados antes de 1997 y 2-los publicados desde 1997 hasta la realización de este estudio. Por otro lado y debido a la enorme variación en los periodos de seguimiento se ha decidido clasificar los estudios en dos grandes grupos empleando como punto de corte una duración de 10 años de seguimiento. Por último, debe señalarse que aunque conscientes de la posible influencia del tratamiento con fármacos antipsicóticos en el análisis de la mortalidad de la población, la falta de este dato en la práctica totalidad de los estudios ha impedido su análisis pormenorizado.

MORBILIDAD EN ESQUIZOFRENIA

CÁNCER

Se han identificado 9 estudios en los que se analiza de manera general (Gulbinat, 1992; Cohen, 2002; Grinshpoon, 2005; Lawrence, 1992) o específica (piel en Goldacre, 2005; mama y pulmón en Dalton, 2005; faringe y pulmón en Lichtermann, 2001; próstata en Mortensen, 1992; y mama en Oksbjerg, 2003) la incidencia de cáncer en sujetos con esquizofrenia. Sus resultados (Tabla 1) muestran importantes diferencias, con incidencias en unos casos superiores y en otros inferiores a los de la población general, en parte debidas al tipo de información que cada uno de ellos ha analizado. Tampoco es posible analizar la posible existencia de factores protectores en la población.

Estas diferencias pueden observarse tanto para la incidencia general del cáncer como para tipos específicos (Tabla 2). Aunque determinados factores se han sugerido como protectores (entre ellos el consumo de antipsicóticos o una cierta protección genética) lo cierto es que con la información disponible en la actualidad no es posible señalar si el cáncer, de forma global o tipos específicos, es más o menos frecuente en estos pacientes. Posiblemente, parte de las diferencias en los resultados puedan relacionarse con las diferencias en el tipo de información que cada uno de ellos ha analizado.

Otro aspecto que queda por dilucidar es, en relación con los estudios que identifican una mayor mortalidad por cáncer en pacientes con esquizofrenia, el efecto que puede tener el diagnóstico y tratamiento de dicha patología en esta población.

Conclusiones

No es posible determinar la existencia de un patrón general que pueda explicar si la incidencia de cáncer es superior o inferior a la incidencia en la población general

Se observan diferencias en los estudios que se presumen relacionadas con las diferencias en el tipo de información analizada en cada uno de ellos y, en cualquier caso, tales diferencias se aprecian tanto en relación con tipos específicos de cáncer, como con la incidencia general de éste.

Aunque determinados factores se han sugerido como protectores (entre ellos el consumo de antipsicóticos o cierta protección genética) la información disponible no permite señalar si el cáncer, de forma global o tipos específicos, es más o menos frecuente en los pacientes con esquizofrenia.

Otro aspecto que queda por dilucidar es el efecto que puede tener el diagnóstico y tratamiento de esta patología en los Esquizofrénicos.

DIABETES Y SÍNDROME METABÓLICO

Los resultados se muestran en las [tablas 3 y 4](#).

Se han identificado diez estudios que ponen de manifiesto que la incidencia de diabetes o la prevalencia de síndrome metabólico en esquizofrénicos es superior a la que se obtiene en la población general (Tabla 3). También se ha identificado una serie de estudios que calculan incidencia o prevalencia de diabetes en grupos de esquizofrénicos, pero sin comparadores definidos (Tabla 4). Todos los estudios sugieren que la incidencia o prevalencia de estos problemas es superior a la que se obtiene en población general.

La asociación entre esquizofrenia y diabetes es conocida desde antes incluso de la existencia de fármacos antipsicóticos atípicos. No obstante, también existe evidencia bastante concluyente que pone de manifiesto la existencia de una relación entre tratamientos antipsicóticos, tanto típicos como atípicos, y diabetes. Los resultados de los artículos aquí presentados son consistentes con esta constatación que, por otra parte, también se ha puesto de manifiesto en la actualidad en pacientes diagnosticados *ex novo* de esquizofrenia y, por lo tanto sin recibir tratamiento, al observar que presentaban: mayor adiposidad visceral; alteraciones en la tolerancia a la glucosa, y mayor resistencia a la insulina que los controles sin esquizofrenia.

También se ha comprobado que en las personas con esquizofrenia se dan asimismo con mayor frecuencia, otros factores como: tabaquismo, sedentarismo o falta de auto-cuidados, que pueden contribuir a la mayor presencia de alteraciones metabólicas.

La preocupación por los posibles efectos adversos de los antipsicóticos ha llevado a la FDA a obligar a que todos estos fármacos incluyan información sobre el riesgo de hiperglucemia asociado con el consumo de neurolépticos. Una limitación que no cabe ignorar al analizar la mayor incidencia de diabetes en población esquizofrénica que en población general es que la mayor parte de los estudios son retrospectivos que analizan bases de datos administrativas o de seguros médicos para identificar tanto los casos de esquizofrenia como los de diabetes. Tanto la variación de los criterios diagnósticos a lo largo del tiempo, como de la calidad de los propios registros, pueden suponer un infradiagnóstico de las condiciones en estudio (Lamberti JS; 2004). Con frecuencia se intentan paliar estos sesgos mediante ajustes o bien, aplicando a los valores observados factores de corrección tomados de controles históricos, con lo que se pueden obtener tasas que, si no estrictamente ajustadas, sí ofrecen estimaciones más afinadas (Cohen D; 2006). Obviamente, estos procedimientos condicionan la validez interna de la información que se recoge. No obstante, el único estudio poblacional prospectivo identificado (Saari K; 2004) también ha puesto de manifiesto la relación existente entre alteraciones metabólicas y esquizofrenia.

En la actualidad se ignora cual sea el mecanismo por el que se produce la asociación entre esquizofrenia y diabetes, aunque también cabe considerar la concurrencia de varios; así se ha venido especulando con el aumento de peso que estos tratamientos suelen producir; pero tampoco cabe descartar un aumento de la resistencia a la insulina ni una interacción con el cortisol.

Otros factores de riesgo de la diabetes, como la edad, raza no blanca, historia familiar, obesidad o sedentarismo pueden estar presentes y contribuir a la mayor incidencia de diabetes en los esquizofrénicos.

Un debate que está lejos de cerrarse es el de la contribución específica de los tratamientos antipsicóticos a las comorbilidades asociadas a la esquizofrenia o en qué medida, éstas son inherentes al trastorno psiquiátrico.

En la actualidad la mayor parte de los pacientes con esquizofrenia diagnosticada reciben tratamiento antipsicótico. Por ello cualquier estudio que intente identificar la incidencia o prevalencia de diabetes en pacientes con esquizofrenia en realidad va a analizar el efecto de dichos tratamientos. De hecho, buena parte de los trabajos que estudian la frecuencia de diabetes entre esquizofrénicos se orientan a identificar no tanto la mayor incidencia de alguna de estas comorbilidades, diabetes o síndrome metabólico, en el paciente con esquizofrenia, sino si éstas pueden asociarse con algún tratamiento en particular. Obviamente, las cifras de incidencia o prevalencia que resulten de estudios diseñados con estos objetivos ya vienen sesgadas, bien por la selección de pacientes o bien por la propia definición de los casos. Así, cabe que los casos incidentes se definan sobre el diagnóstico o tratamiento de diabetes a partir de los tres meses de instaurado el tratamiento con alguno de los antipsicóticos en estudio (Koro CE 2002); o que los casos se definan combinando criterios diagnósticos de CIE 9 y tiempo de exposición a los tratamientos (Gianfrancesco F 2003); o que la muestra de pacientes se obtenga de los reclutados para un ensayo clínico, por lo que ha de atenerse a los criterios de inclusión y exclusión establecidos para el mismo, ej: gravedad de la enfermedad psiquiátrica (Basu R 2004).

Por lo que respecta a los fármacos antipsicóticos, no puede concluirse que el riesgo de diabetes sea mayor con los denominados de segunda generación que con los de primera. Incluso cabe destacar que uno de los estudios aquí revisados (Buse JB 2003) presenta unas tasas relativas de incidencia de diabetes que son mayores en la población sometida a tratamiento convencional que en la que recibe antipsicóticos atípicos, si bien este resultado poco común, pueda relacionarse con deficiencias en la obtención de la información diagnóstica. Con anterioridad, otro trabajo reciente (Dixon L 2000) desarrollado sobre registros de 1991 y por lo tanto anteriores a que se extendiera el uso de los antipsicóticos atípicos, insiste sobre esta similitud de ambas categorías de fármacos antipsicóticos, en la que también han venido a coincidir Henderson DC, (2000), Lund BC (2001), Enger C (2004) y Ollendorf DA (2004).

En análogo sentido se pronuncian el mismo Lund BC (2001) y Cohn T (2004) por lo que respecta al síndrome metabólico, aunque en este caso, como muestran los valores de las [tablas 3 y 4](#), se requiera una reflexión bastante más profunda debido a la propia complejidad en la definición del síndrome que se caracteriza por la concurrencia de varios criterios que, a su vez, pueden verse influidos por otros factores. Así, es posible que los distintos fármacos modifiquen selectivamente unos u otros de tales criterios (Heiskanen T; 2003); o que el criterio de hiperglucemia sea más difícil de satisfacer en las muestras de pacientes más jóvenes (Cohen D 2006); o bien que sexo, raza y edad resulten factores de confusión por presentar valores específicos diferenciales para algunos de los criterios diagnósticos, como puedan ser perímetro abdominal o hiperlipidemia (De Hert 2006). En este sentido resulta sugestiva la comparación entre las muestras CATIE, en la que las mujeres presentan tasas muy superiores, y NHANES que formula McEvoy JP (2005), sin perjuicio de que su estudio sea uno de los que identifican un riesgo de síndrome metabólico entre los pacientes con esquizofrenia claramente superior al de la población general.

La posible existencia de diversos factores implicados o de confusión, puede observarse al analizar la relación entre esquizofrenia e incremento de peso, alteraciones lipídicas, diabetes o síndrome metabólico.

Obviamente, es posible que otros factores (genéticos, ambientales, estilos de vida) estén implicados directamente en esta mayor incidencia de diabetes en esquizofrénicos. Así cabe destacar los antecedentes familiares que se dan en torno al 30% de los pacientes con esquizofrenia, y en cuya ausencia la prevalencia de diabetes entre esquizofrénicos cae al 10%, sin embargo, la literatura existente sobre este tema en realidad no permite dilucidar esas relaciones.

Por lo que respecta al síndrome metabólico (SM), se ha comprobado que en personas con esquizofrenia su prevalencia es 2-4 veces mayor que en la población general y que tales diferencias se relacionan con edad, sexo y raza. Adicionalmente, desde la normalización de los criterios diagnósticos del SM en 2001 se viene profundizando en su estudio y así cabe señalar que:

- Los diferentes criterios diagnósticos de SM se distribuyen conforme a diferentes patrones que se asocian con edad, sexo y raza.
- Se aprecia relación inversa entre SM y dosificación de antipsicóticos (equivalente de clorpromazina) y directa entre SM y número de fármacos administrados. En cualquier caso no cabe relacionar SM con un tipo determinado de antipsicóticos. Se discute si en la relación entre estos agentes y SM caben factores de confusión debido a que los fármacos puedan inducir algunos de los componentes particulares del patrón diagnóstico.
- Se confirma la asociación entre el perímetro abdominal (WC) y los trastornos metabólicos, incluida la resistencia a la insulina, por lo que se generaliza la aceptación de esta variable.

Conclusiones

Conforme con los resultados que ofrecen los artículos estudiados en la presente revisión, cabe significar:

- 1) Las tasas relativas, tanto de incidencia como de prevalencia de diabetes, son 2-4 veces superiores en la población con esquizofrenia que en la población general.
- 2) También las tasas relativas de prevalencia de síndrome metabólico son 2-4 veces superiores en la población con esquizofrenia que en la población general.
- 3) El carácter retrospectivo de la mayoría de los estudios revisados así como la heterogeneidad en sus fuentes de información, reduce sensiblemente la validez externa de los mismos.
- 4) La reciente definición del síndrome metabólico basada en la concurrencia de diversos criterios diagnósticos exige atender a la posible existencia de patrones propios de diferentes poblaciones o particularmente sensibles a fármacos concretos.
- 5) No se puede asociar el riesgo de diabetes ni de síndrome metabólico a alguna de las categorías de antipsicóticos, convencionales o atípicos, pero sí se observa esta asociación con antipsicóticos concretos.

- 6) La creciente atención de que vienen siendo objeto los modernos fármacos antipsicóticos está originando numerosos estudios prospectivos que revelan rasgos diferenciales acusados, no entre las dos grandes categorías de antipsicóticos, si no entre entidades farmacológicas concretas.
- 7) Se considera conveniente establecer un sistema de monitorización apropiada para el seguimiento de los pacientes con esquizofrenia y controlar el exceso de riesgo cardiovascular que presentan.

PATOLOGÍA RESPIRATORIA

Tan sólo siete estudios cumplen los criterios inclusión. Sus resultados se muestran en la [Tabla 5](#).

En el más reciente de ellos, Filik et al. examinan, en un estudio prospectivo y multicéntrico, el estado de la función pulmonar en 602 pacientes con Esquizofrenia y lo comparan con la población general en Inglaterra. El estudio se realiza mediante encuestas validadas para medir los síntomas pulmonares y previamente utilizadas en el estudio poblacional que sirve de referencia. Al final del estudio, de 24 meses de duración, permanecen en el mismo 482 pacientes. De ellos, a 403 se les realizan pruebas de función pulmonar. Los autores observan una tasa superior de síntomas respiratorios y peor función pulmonar en los pacientes con Esquizofrenia que en la muestra poblacional de referencia. Como se muestra en la [Tabla 5](#), las tasas de riesgo se reducen tras ajustar por factores de confusión de relevancia clínica.

Chafetz et al. realizan la revisión retrospectiva de las historias clínicas de 781 sujetos procedentes del hospital o servicios de crisis e incluidos en un programa de tratamiento residencial para pacientes con patología mental grave en California. Al comparar los resultados entre el grupo de sujetos con Esquizofrenia (n=271) y otros diagnósticos psiquiátricos (n=510), y tras realizar los correspondientes ajustes por edad y abuso de sustancias, observan una mayor tendencia a la presencia de enfermedad pulmonar crónica en los sujetos con Esquizofrenia.

Sokal et al. analizan la presencia de comorbilidades médicas mediante la respuesta a un cuestionario estructurado realizado en una entrevista de 1-1.30 horas de duración en 100 pacientes con diagnóstico de Esquizofrenia y comparan los resultados con los de controles ajustados por edad-raza-sexo procedentes de encuestas nacionales (NHANES 1988-1994: 2.705 controles, NHIS 1998: 2861) incluidos en una proporción de 15/1. Los autores concluyen que los problemas respiratorios son más frecuentes que otras patologías físicas y que su superior prevalencia frente a la de la población general se reduce tan sólo relativamente tras ajustar por el factor tabáquico.

Folsom et al. publican en 2002 la revisión retrospectiva de las historias clínicas de los pacientes atendidos durante Abril 1999-Agosto 2000 en el St. Vincent de Paul Village, uno de los mayores albergues para indigentes de California. Se seleccionan sujetos mayores de 45 años con el diagnóstico de Esquizofrenia y comparan su comorbilidad con la de sujetos de similar edad y sexo con el diagnóstico de Depresión Mayor. En todos los casos los datos se obtienen de los síntomas e historia clínica referida por el paciente. Aunque observan un mayor número de casos en los sujetos con Esquizofrenia, la diferencia no alcanza la significación estadística.

Los resultados de Winkelman indican que los pacientes con Esquizofrenia tienen unas tasas significativamente mayores de Apnea del Sueño (AOS) que otros pacientes

psiquiátricos. En dicho estudio se analizan las características y la tasa de Apnea Obstructiva en 364 pacientes ingresados en un hospital psiquiátrico que habían sido remitidos a la consulta de trastornos del sueño. Como muestra la Tabla, la tasa de AOS es significativamente superior tanto en hombres como en mujeres. Sin embargo, la significación estadística desaparece cuando en el análisis se incluye el tratamiento crónico con neurolépticos. Los autores concluyen que el hecho de que los pacientes con Esquizofrenia presenten una mayor tasa de AOS se explica por los efectos de la obesidad y el tratamiento crónico con neurolépticos.

Munk-Jorgesen et al. publicaron en 2000 un análisis sobre las tasas de ingreso hospitalario de los pacientes con Esquizofrenia pertenecientes al Registro Nacional Psiquiátrico de Dinamarca comparando los datos de ingreso hospitalario de dicha población (n=20.495) con los correspondientes del Registro Nacional de Pacientes (n=204.912). Los resultados correspondientes a la patología respiratoria se muestran en la [Tabla 5](#) y en ellos se observa un aumento de la tasa de ingreso hospitalario en la población de sujetos esquizofrénicos en todos los procesos analizados salvo en los casos de enfisema y neoplasia pulmonar.

Los resultados de un estudio prospectivo de una cohorte de pacientes nacidos en 1966 con seguimiento de 12 años realizado en Finlandia y publicado en 1998 por Makikyro et al. en el que se compara la presencia de patología física en pacientes con esquizofrenia tratados en el hospital y sujetos también tratados en el hospital pero sin patología psiquiátrica no sugieren la existencia de una asociación entre patología respiratoria y Esquizofrenia al observar una tasa similar de asma y otros problemas respiratorios no especificados entre ambos grupos.

Por último se ha identificado un único estudio (Himelhoch 2004) en el que se analiza la prevalencia de Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica en 200 pacientes con enfermedad mental grave entre los que se incluyen 50 pacientes con Esquizofrenia, pero no se hacen análisis específicos en esta población. A todos se les pasa un cuestionario previamente validado en el National Health and Nutrition Examination Study III y empleado para estimar la prevalencia de EPOC en EEUU. Los autores comparan la prevalencia de EPOC en su población con un subgrupo aleatorio de sujetos del estudio nacional ajustado por edad, género y etnia. La edad media de los pacientes fue de 44 ± 9 años, el 50% hombres y el 60% fumadores activos. La prevalencia de EPOC fue del 22,6%. El 19,6% de los pacientes refirió padecer bronquitis crónica, el 7,5 % enfisema, el 4,5% refirió ambos procesos y el 18,5% asma. Los sujetos con enfermedad mental grave presentaron una tasa significativamente superior de bronquitis crónica (19,6% vs. 6,1%, OR cruda:3,75 IC:2,5-5,5) y enfisema (7,9% vs. 1,5%, OR cruda:5,69 IC:3,08-10,48) que el grupo nacional de comparación.

Factores de riesgo

Prácticamente todos los estudios relacionan la presencia de patología respiratoria con el hábito tabáquico. Respecto al mismo, de Leon et al. publicaron en 1995 que, en EEUU, entre el 75-85% de los sujetos con Esquizofrenia fumaban cigarrillos (20-40% fumaban más de 30 al día) cifra claramente superior al 23% de fumadores estimado en la población general.

En 2000, Lasser et al publicaron datos poblacionales de prevalencia encuestando, entre 1991-1992, a 4.411 sujetos (15-54 años) que formaban parte del National Comorbidity Survey, estudio que analizaba la relación entre enfermedad mental y riesgo de tabaquismo en EEUU. Los autores observan que el 49,4% de los sujetos con

Esquizofrenia (que constituyen el 0,6% de la población de EEUU) son fumadores activos y que el 67,9% lo ha sido en algún momento de su vida. En ambos casos las diferencias son estadísticamente significativas frente a la población sin enfermedad mental.

Por otro lado, en este estudio la tasa de abandono fue del 27,2% y similar a la de la población sin enfermedad mental. En este sentido, los resultados de otros estudios recientes sugieren la eficacia de las intervenciones de deshabituación tabáquica, tanto farmacológicas como no, en la población con Esquizofrenia.

Conclusiones

- 1) Los estudios prospectivos que analizan de manera específica la relación entre Esquizofrenia y la presencia de patología respiratoria así como los potenciales factores de riesgo implicados, son escasos y de limitada calidad.
- 2) A pesar de ello y de ciertas discrepancias entre los estudios, parece que la prevalencia de la patología respiratoria en los sujetos con Esquizofrenia es superior a la estimada en la población general, aunque parece similar a la presentada por sujetos con otras patologías mentales.
- 3) En su desarrollo parecen implicados otros factores además del hábito tabáquico y algunos casos específicos como la Apnea del Sueño parecen asociarse con la toma de neurolépticos.
- 4) Se afirma la necesidad de adecuada monitorización para identificar la presencia de patología respiratoria en los pacientes con Esquizofrenia.

PATOLOGÍA NEUROLÓGICA

Los resultados de los estudios incluidos se muestran en las [Tabla 6](#) y [7](#).

Accidente Cerebrovascular ([Tabla 6](#))

En un estudio publicado en 2004 Sokal et al analizan la presencia de comorbilidades médicas mediante la respuesta a un cuestionario estructurado realizado en una entrevista de 1-1.30 horas de duración en 100 pacientes con diagnóstico de Esquizofrenia y comparan los resultados con los de controles (15/1) ajustados por edad-raza-sexo de la encuesta nacional, NHANES (1988-1994) con 2.705 sujetos. Los autores concluyen que hay una mayor prevalencia de Ictus en Esquizofrenia que en la población general aunque las diferencias no son estadísticamente significativas.

Munk-Jorgesen et al. publicaron en 2000 un análisis sobre las tasas de ingreso hospitalario de los pacientes con esquizofrenia pertenecientes al Registro Nacional Psiquiátrico de Dinamarca y comparan los datos de ingreso hospitalario de dicha población (n=20.495) con los correspondientes del Registro Nacional de Pacientes (n=204.912). Sus resultados indican que la tasa de patología cerebrovascular es significativamente inferior en los sujetos con Esquizofrenia.

Convulsiones ([Tabla 6](#))

Chafetz et al. realizan la revisión retrospectiva de las historias clínicas de 781 sujetos con patología mental grave incluidos en programa de tratamiento residencial en California. Al comparar los resultados entre el grupo de sujetos con Esquizofrenia

(n=271) y otros diagnósticos psiquiátricos (n=510) no observan una mayor prevalencia de convulsiones en los sujetos con Esquizofrenia.

Gelisse et al. en 1999 estudian la prevalencia de convulsiones sintomáticas/previas analizando los registros clínicos de 460 sujetos diagnosticados de Esquizofrenia y en tratamiento con neurolépticos no observando un especial aumento de su frecuencia.

Los resultados de un estudio prospectivo de una cohorte de pacientes nacidos en 1966 con seguimiento de 12 años realizado en Finlandia y publicado en 1998 por Makikyro et al. en el que se compara la presencia de patología física en pacientes con esquizofrenia tratados en el hospital y sujetos también tratados en el hospital pero sin patología psiquiátrica sugieren la existencia de una asociación entre Epilepsia y Esquizofrenia al observar una tasa significativamente superior en los primeros.

Cefalea (Tabla 6)

Kuritzky publicó en 1999 los resultados de un estudio prospectivo que incluye 108 pacientes ambulatorios con diagnóstico de Esquizofrenia (DSM-III-R) en tratamiento durante al menos 2 años y 100 sujetos normales (que acuden a una revisión anual) a los que se pasa un cuestionario sobre cefalea. No diferencias basales en edad. Los autores no observan diferencias significativas entre los grupos ni en la frecuencia global de cefaleas ni en la de los subgrupos migraña (19,4% vs. 24%), cefalea crónica tensional (9,25% vs. 3%) o cefalea aguda tensional (19,4% vs. 14%) siguiendo la clasificación de la International Headache Society en 1988. Sus resultados contradicen la hipótesis previa que sugería una menor prevalencia de cefalea en los sujetos con Esquizofrenia que en la población general.

Trastornos motores

Como se muestra en la [Tabla 7](#) diversos estudios describen la prevalencia de alteraciones del movimiento en sujetos con diagnóstico de Esquizofrenia que no recibían tratamiento con antipsicóticos. Todos los estudios tiene un limitado tamaño muestral lo que se explica en parte por las dificultades de localizar pacientes sin tratamiento antipsicótico cuyos efectos adversos incluyen estos tipos de trastornos motores.

Respecto al Parkinsonismo ([Tabla 7.1](#)) los resultados de los 5 estudios (Caligiuri MP, 1993; Chatterjee A, 1995; Fenn DS, 1996;123: Cortese L, 2005; McCreadie RG, 2005) muestran tasas elevadas de síntomas compatibles en la población estudiada y claramente superiores a las descritas (< 1%) en individuos no diagnosticados de Parkinson (Caligiuri MP, 1993).

Se han localizado 4 estudios que analizan la prevalencia de signos motores consistentes fundamentalmente en pobre coordinación, movimientos en espejo y marcha anormal y alteraciones en la discriminación izquierda-derecha. Los resultados de dichos estudios ([Tabla 7.2](#)) indican que aparecen en un 20%-45% de los pacientes no tratados y son significativamente más frecuentes que en controles normales (0-5%) (Sanders RD, 1994; Gupta S, 1995).

A su vez, la aparición de diskinesias con mención de las escalas aplicadas a su valoración, se registra en la [Tabla 7.3](#)

Conclusiones

- 1) La literatura muestra una evidente carencia de estudios primarios que analicen la presencia de trastornos neurológicos específicos en esta población.
- 2) Los datos existentes no sugieren que la patología cerebrovascular contribuya de manera significativa al exceso de morbilidad de los pacientes con Esquizofrenia.
- 3) No existen datos concluyentes acerca de la prevalencia de Epilepsia en esta población.
- 4) La presencia de cefaleas parece similar a la de la población general según los datos del único estudio que analiza este proceso.
- 5) Existen datos que sugieren que los trastornos motores pueden formar parte de la Esquizofrenia. Sin embargo, existe una gran heterogeneidad en los resultados que parece debida a la heterogeneidad de los estudios y el escaso tamaño muestral de algunos de ellos.

PATOLOGÍA HEPÁTICA. HEPATITIS

Patología hepática no especificada

Chafetz et al. en 2005 (Chafetz L, 2005) realizan la revisión retrospectiva de las historias clínicas de 781 sujetos incluidos en programa de tratamiento residencial en sujetos con patología mental grave en California y procedentes del hospital o servicios de crisis (Tabla 8) . Al comparar los resultados entre el grupo de sujetos con Esquizofrenia y otros diagnósticos psiquiátricos observan una menor tasa de enfermedad hepática en los primeros que atribuyen a un menor abuso de alcohol y drogas.

En un estudio publicado en 2004 Sokal et al. (Sokal J 2004) analizan la presencia de comorbilidades médicas mediante la respuesta a un cuestionario estructurado en 100 pacientes con diagnóstico de Esquizofrenia y comparan los resultados con los de controles (15/1) ajustados por edad-raza-sexo de la encuesta nacional NHIS de 1998 con 2.861 sujetos (Tabla 8). Los autores concluyen que la patología hepática tiene una prevalencia mayor en la Esquizofrenia que en la población general aunque las diferencias no son estadísticamente significativas.

Hepatitis C

Nakamura et al (Nakamura Y, 2004) analizan la presencia de anticuerpos anti-Virus C en 455 pacientes con el diagnóstico de Esquizofrenia ingresados en 4 hospitales psiquiátricos en Japón entre Abril 1998 y Marzo 1999. Sus resultados (Tabla 8) indican una prevalencia de anticuerpos, determinados por ELISA, del 6,2%. Al comparar dichos datos con la prevalencia de anticuerpos en la población local (197.827 sujetos, 1998) y tras ajustar por la edad (entre 20 y 60 años), los pacientes con Esquizofrenia tienen una prevalencia prácticamente doble a la del grupo de referencia poblacional. El análisis por subgrupos de edad muestra que las diferencias son fundamentalmente a expensas de una mayor prevalencia de anticuerpos en pacientes con más de 60 años (OR: 2,04, P=0,019).

Concurrencia de Esquizofrenia y abuso de drogas

Aunque su análisis escapa al objetivo de este trabajo, se debe señalar que los resultados de diversos estudios recientes indican que más del 40% de los sujetos con Esquizofrenia ejercen o han hecho abuso de drogas en algún momento de su vida. Según los datos del amplio estudio epidemiológico publicado por Regier et al en 1990 (Regier DA, 1990), el 47% de los sujetos con Esquizofrenia presentan criterios de abuso-dependencia de alguna sustancia. El 34% de alcohol y el 27,5% de otras drogas entre las que sobresale el consumo de cocaína (17%). Según los resultados de este estudio, la posibilidad de un diagnóstico de abuso de sustancias en Esquizofrenia es 4,6 veces mayor que en la población general (3 veces para el alcohol y 6 veces para otras drogas).

Similares resultados han sido recientemente publicados en Europa. Así Cantwell et al en 2003 analizan, en 316 sujetos con Esquizofrenia procedentes de 3 centros participantes en el Scottish Comorbidity Study, la presencia de adicción a drogas. Los autores observan que el 45% de los pacientes había tenido un uso excesivo de alcohol y/o drogas en algún momento de su vida y el 20% en el año previo al estudio.

Respecto a la prevalencia en hombres y mujeres, en un estudio publicado en 2003 en el que se analizan de manera retrospectiva los datos de 4.975 personas pertenecientes al sistema público de salud mental de San Diego, California, Lindamer (Lindamer LA, 2003) observa que el 31% de los hombres (899/2.937) y el 18% (373/2.038) de las mujeres tienen antecedentes de abuso de drogas aunque no indican cuales.

Por su parte, Chafetz et al en el estudio previamente comentado (Chafetz L, 2005) observan que un 43% de los pacientes con Esquizofrenia tienen algún tipo de adicción a alcohol u otras drogas.

Abuso de sustancias

	Casos N=271	Comparador N=510	P valor
Abuso de alcohol	22,5% (61)	32,4 % (165)	0,04
Polisustancias	25,8% (70)	39% (194)	0,00
Nada	57% (154)	38% (194)	0,00

Infeción por Virus B y C en sujetos con Patología Mental Grave

No se han localizado otros estudios centrados de manera específica en la población esquizofrénica. Sin embargo, existen varias publicaciones en las que se analiza la tasa de infección por virus B y C en sujetos con patología mental grave. Aunque en dichos estudios no se especifica la tasa de infección en función de la etiología de la enfermedad mental, el diagnóstico de Esquizofrenia constituye un porcentaje importante de la población estudiada por lo que aunque los resultados no pueden extrapolarse a esta población de manera absoluta, consideramos que su análisis puede ser de utilidad.

Entre Junio 1997 y Diciembre de 1998 Rosenberg et al. (Rosenberg SD, 2001) analizaron la prevalencia y factores de riesgo de hepatitis B y C en una muestra de 931 sujetos con patología mental grave que recibían tratamiento, tanto ambulatorio como hospitalario, en los servicios de salud mental de 4 estados de EEUU. La edad media era de 42,3±10 años (rango:18-60) y el 35% eran mujeres. Más del 42% refería

abuso de sustancias (26% alcohol, 26% otras drogas). El 45% tenía el diagnóstico de esquizofrenia, el 20% de trastorno esquizoafectivo, el 17% trastorno bipolar y el 11,7% de depresión mayor.

Del total de la muestra, 282 sujetos (30%) habitaban en grandes zonas urbanas mientras el resto pertenecía a ciudades pequeñas o zonas rurales. Existe una desigual distribución de los sujetos por diagnóstico en cuanto a la zona de residencia y así, la muestra urbana está constituida por un 62% de sujetos con esquizofrenia, 28,4% con trastorno esquizoafectivo y tan sólo en un 10% por el resto de patologías. Los sujetos con Esquizofrenia constituyen el 38% de la población que reside en ciudades pequeñas o zonas no urbanas.

Se analizaron muestras para serología de Hepatitis B y C en 751 sujetos. La prevalencia de infección en cada caso se muestra en la siguiente tabla:

Serología Hepatitis B y C

Casos:751				
	Seroprevalencia	Zona de residencia		Seroprevalencia global estimada ajustada por zona de residencia
Virus B	18,8%	Gran ciudad:	29,3%	23,4%
		Ciudad pequeña o zona rural	12,5%	
Virus C	16,1%	Gran ciudad:	25,4%	19,6%
		Ciudad pequeña o zona rural	10,6%	

Estos resultados suponen una prevalencia de anticuerpos anti-Virus B, 4 veces superior a la de la población general de EEUU (estimada en un 4,9%) mientras la de anticuerpos Virus C es 9 veces superior a la de la población general de EEUU estimada en 1.8% (2.5% en hombres, 1.2% en mujeres) (Alter MJ, 1999).

Los resultados de este estudio muestran importantes tasas de coinfección. Así el 54% de los 122 sujetos VHC-positivos también lo eran para VHB. De los 22 VIH positivos, el 64% (14) eran positivos para VHB, el 59% (13) positivos para VHC y el 45,5% (10) positivos para B y C.

Al analizar estos datos debe tenerse en cuenta que el test empleado para detectar anticuerpos al Virus B es una medida del grado de exposición al virus y no indica que exista una infección crónica por Virus B. Por el contrario, el 85% de los sujetos positivos para virus C desarrollarán una infección crónica y aproximadamente el 15-20% evolucionará hacia una hepatopatía grave en forma de cirrosis.

A continuación se muestran las tasas de seroprevalencia de Hepatitis C en función de las características demográficas y factores de riesgo tanto en la población estudiada como en la población general.

Como factores de riesgo para la infección por Virus C, los cuestionarios autocumplimentados por los pacientes muestran que el 75% (n=91) son adictos a drogas por vía parenteral y de los no ADVP (n=31), 24 utilizan cocaína y crack. Sólo 2 sujetos no refieren factores de riesgo conocidos lo que supone un porcentaje de 1,6% (muy inferior al 10% general observado en los estudios del CDC sobre la

transmisión del virus C). Los datos relativos al hábito sexual aparecen en la tabla siguiente.

Además, el patrón de factores de riesgo es diferente en cada grupo. En los hombres es más frecuente el uso de drogas mientras las mujeres presentan mayores factores de riesgo ligados a los hábitos sexuales.

Seroprevalencia de Hepatitis C. Análisis de subgrupos

	Enfermedad mental grave, N° de sujetos (% casos positivos)	Población general (NHANES) % positivos (IC₉₅)
Etnia		
Blancos	393 (11,2)	1,5 (1,1, 2,0)
Negros	282 (22,7)	3,2 (2,6, 4,0)
Hispanos	24 (29,2)	2,1 (1,4, 5,8)
Otra	50 (10)	2,9 (1,4, 5,8)
Sexo		
Hombres	508 (19,1)	2,5 (2,0, 3,2)
Mujeres	243 (9,9)	1,2 (0,9, 1,6)
Residencia		
Metropolitana	280 (25,4)	2,2 (1,6, 2,8)
No metropolitana	471 (10,6)	1,6 (1,1, 2,2)
Parejas sexuales (6 meses previos)		
2-9	152 (23)	2 (1, 2)
10-49	10 (10)	3 (3, 4)
Hª ETS	250 (28,4)	6 (1, 10)
Homosexualidad masculina	108 (20,4%)	4 (2, 18)

Un análisis posterior de estos datos con técnicas multivariantes indica que la elevada prevalencia de hepatitis C en los pacientes con enfermedad mental grave se asocia de manera independiente al uso de drogas (parenteral, crack-cocaína) (9) mientras que no sucede así con el riesgo derivado del hábito sexual (10). El uso de crack aparece como un factor de riesgo particularmente importante en esta población (9) ya que, si se asocia crack al uso de agujas, la posibilidad de ser Virus C positivo aumenta del 23% al 78%. Ello sugiere que si bien el empleo de agujas es un factor de riesgo en sí mismo, el uso de crack magnifica sustancialmente el riesgo de infección por virus C en sujetos con enfermedad mental grave. El mecanismo de acción por el que se ejerce este efecto potenciador no está claramente identificado.

Por otro lado y aunque la prevalencia de infección fue el doble en hombres que en mujeres (OR no ajustada: 1,70 (1,02-2,54, P<0,05) su efecto deja de ser significativo como variable predictora de hepatitis C en el análisis de regresión logística multivariante. Entre las variables demográficas sólo la edad se asoció significativamente a la presencia de infección por virus C. Los sujetos de mayor edad mostraron un

mayor riesgo de hepatitis C (OR menores de 42 años vs. mayores de 42: 0,29 (0,15-0,59, $P < 0,001$). Sin embargo, debe tenerse en cuenta que la edad puede no ser un factor de riesgo en sí mismo sino más bien reflejo de un más complicado efecto cohorte.

Por último debe señalarse que además de los previos, uno de los resultados más importantes de estos estudios (7,9) es que los pacientes con enfermedad mental incluidos reconocen y refieren adecuadamente comportamientos de riesgo. De su fiabilidad, además, parece posible derivar que si se logra modificar dichas conductas se puede reducir la prevalencia de la infección por Virus C ya que el estudio de Rosenberg (10) también muestra que en el grupo de sujetos que no reconoce factores de riesgo, la prevalencia se reduce al 8,5% en el caso de la hepatitis B y al 4,3% en la C.

Identificación del estado serológico B y C.

En 2004 Goldberg publica la respuesta a una entrevista sobre detección previa de virus de hepatitis B y C en 170 pacientes con Esquizofrenia en tratamiento ambulatorio (11). El 75% eran hombres, el 80% afro-americanos y su edad media era de $42,1 \pm 9,7$ años. Sus resultados ponen de manifiesto una muy escasa tasa de detección de hepatitis B y C pues los pacientes reconocían que se les había realizado serología para detectar Virus B en el 18,8% ($n=32$) y virus C tan sólo en el 11,8% ($n=20$). Además, sólo 30 sujetos (18%) habían recibido inmunización frente a hepatitis B.

Aunque se trata de un único estudio y el número de pacientes es relativamente escaso, sus datos deben ser tenidos en cuenta cuando se analiza la prevalencia de la infección por Virus B y C a partir de registros clínicos y otras fuente de datos ya que las tasas así localizadas pueden infraestimar la prevalencia real y deben ser consideradas, salvo en contextos muy específicos, como el umbral mínimo de prevalencia.

Este estudio también abre la posibilidad de que en esta población exista una escasa tasa de inmunización en el caso de la Hepatitis B y de tratamiento en el caso de la hepatitis C. Ello supone un grave problema tanto desde el punto de vista de la salud pública como individual ya que aunque la historia natural de la hepatitis C es variable, aproximadamente el 85% de los infectados por el virus C desarrollan infección crónica, un 20% de estos desarrollarán cirrosis y aproximadamente el 3% carcinoma hepatocelular.

Conclusiones

- 1) La evidencia existente sobre la prevalencia de enfermedad hepática en sujetos con Esquizofrenia es particularmente limitada ya que son muy escasos los estudios originales que la han analizado de manera específica. En consecuencia, los datos existentes no permiten conocer si es o no superior a la de la población general ni su impacto en la morbilidad de los pacientes.
- 2) Aunque también gravemente limitados por el número de estudios y de pacientes analizados, existen datos que indican que la prevalencia de Infección por Virus B y C es significativamente superior en los sujetos con Esquizofrenia que en la población general.
- 3) Sí parece cierto que los pacientes con Esquizofrenia presentan una elevada prevalencia de conductas de riesgo que los hace vulnerables al desarrollo de

hepatitis B y C. aunque los pacientes las reconocen y describen de forma fiable.

- 4) Igualmente existen datos que ponen de manifiesto la falta de detección serológica B y C en los pacientes con enfermedad mental grave así como la ausencia de inmunización en el caso de la Hepatitis B y de tratamiento en el caso de la Hepatitis C, lo que constituye un importante problema tanto en la dimensión de la salud individual como en el de la salud pública.
- 5) Se considera necesario identificar el status serológico B y C en pacientes con Esquizofrenia que presenten factores de riesgo, evaluar la presencia de enfermedad hepática y su magnitud así como de iniciar tratamiento en los casos indicados.

INFECCIÓN POR VIH

Prevalencia (Tabla 9)

Tan sólo se han identificado tres estudios (Chafetz L, 2005; Blank MB, 2002; Grassi L, 1999) que analicen de manera específica la tasa de infección por VIH en pacientes con Esquizofrenia. Los dos primeros consisten en el análisis retrospectivo de registros mientras el estudio de Grassi es un análisis de casos y controles realizado en dos hospitales italianos.

En todos los casos se compara el estado VIH de los sujetos con Esquizofrenia con el de un grupo de referencia sin enfermedad mental (Blank MB, 2002; Grassi L, 1999) o pacientes con otro diagnóstico psiquiátrico (Chafetz L, 2005). Si bien en ninguno de ellos se realiza serología, sus resultados constatan que la prevalencia de VIH+ está elevada en esta población con cifras que oscilan entre el 1,2% y el 4,8%.

Además, Chafetz observa que la tasa de seropositividad para VIH observada en los registros clínicos de los sujetos con Esquizofrenia (n=271) es similar a la observada en pacientes con otros diagnósticos psiquiátricos (n=510). Por otro lado, Blank (Blank MB, 2002) muestra que la prevalencia de infección por VIH en los sujetos con Esquizofrenia es significativamente superior a la de la población general. Este estudio poblacional, publicado en 2002, incluye los registros de 391.454 habitantes de Filadelfia, de edad ≥ 18 años, entre Julio 1993 y Junio 1996. Entre ellos, los autores identifican 8.208 sujetos con el diagnóstico de Esquizofrenia (2%) de los que el 1,2% son VIH+. En la población sin enfermedad mental la tasa de VIH+ fue del 0,6%. Tras controlar por sexo, edad y etnia observan una tasa significativamente superior de infección por VIH en Esquizofrenia [OR:1,5 (IC95%:1,3-1,7)] que en los sujetos sin patología mental.

No se han localizado otros estudios centrados de manera específica en la población con Esquizofrenia. Sin embargo, existen varias publicaciones en las que se analiza la tasa de infección por VIH en sujetos con patología mental grave. Aunque en dichos estudios no se especifica la tasa de infección por etiología de la enfermedad mental, se trata de estudios con amplios tamaños muestrales en los que el diagnóstico de Esquizofrenia constituye un porcentaje importante de la población estudiada. Además, los estudios incluyen análisis serológico del estado VIH lo que aumenta la certidumbre de las tasas observadas. Por ello, incluimos dichos estudios al considerar que su análisis puede ser de utilidad aunque los resultados deban ser interpretados con

cierto grado de cautela y su extrapolación a la población con Esquizofrenia no puede ser absoluta.

En este grupo de estudios destaca el publicado por Rosenberg et al. en 2001 (Rosenberg SD, 2001). Entre Junio-1997 y Diciembre-1998 los autores analizaron la prevalencia y factores de riesgo de la infección por VIH en una muestra de 931 sujetos con patología mental grave. Los sujetos recibían tratamiento tanto ambulatorio como hospitalario en los servicios de salud mental pública en 4 estados de EEUU. La edad media era de $42,3 \pm 10$ años (rango:18-60) y el 35% eran mujeres. Más del 42% refería abuso de sustancias (26% alcohol, 26% otras drogas). El 45% tenía el diagnóstico de esquizofrenia; el 20% de trastorno esquizoafectivo; el 17% trastorno bipolar y el 11,7% de depresión mayor. Del total de la muestra, 282 sujetos (30%) habitaban en grandes zonas urbanas mientras el resto pertenecían a ciudades pequeñas o zonas rurales. Respecto al área de residencia existe una desigual distribución de los sujetos por diagnóstico y así la muestra urbana está constituida por un 62% de sujetos con esquizofrenia, 28,4% con trastorno esquizoafectivo y, tan sólo, en un 10% por el resto de patologías. Los sujetos con Esquizofrenia constituyen el 38% de la población que reside en ciudades pequeñas o zonas no urbanas.

Entre los resultados destaca la presencia de tests positivos para VIH (ELISA, Western blot) en un 2,7% de los sujetos lo que supone una prevalencia 8 veces superior a la observada en la población adulta de EEUU (0,32%;NHANES III) (McQuillan GM, 1997).

El análisis de subgrupos indica claras diferencias geográficas. Así, la tasa de seroprevalencia en grandes zonas metropolitanas es del 5% mientras en ciudades más pequeñas o zonas rurales es del 1,7%. La prevalencia global ajustada por localidad se estima en el 3,1%. Observan además una relación hombre/mujer de 4/3.

En otro amplio estudio publicado en 1994, Cournos et al. (Cournos F, 1994) observaron la presencia de infección por VIH en el 5% de las muestras de sangre extraídas de forma anónima a 971 pacientes con enfermedad mental grave (18-59 años) en dos hospitales psiquiátricos en Nueva York. La seroprevalencia fue comparable entre hombres (5,2%) y mujeres (5,3%). En este estudio, la edad no fue predictor de seropositividad. Sin embargo, los hombres con antecedentes de homosexualidad o ADVP tuvieron un riesgo 1,8 y 2 veces mayor respectivamente de ser seropositivos que aquellos sin esos antecedentes. En mujeres con historia de ADVP, el riesgo fue 4 veces superior. La etnia no tuvo valor predictivo en hombres, pero las mujeres negras tuvieron un riesgo 2,4 veces superior al de mujeres no negras.

Con menor tamaño muestral el mismo grupo había publicado previamente datos relativos a una población muy específica y constituida por indigentes con patología mental grave ingresados en un hospital psiquiátrico (Empfield M, 1993). En este grupo, la prevalencia fue algo superior (6,4%) lo que supone que uno de cada 16 ingresos era VIH+. Un 85% de los casos positivos eran menores de 40 años (prevalencia 10,6% en este subgrupo) y no se observaron diferencias de género. El abuso de drogas se asoció a un aumento de 6,5 veces el riesgo de seropositividad.

En la misma ciudad Volavka et al (Volavka J, 1991) observaron una tasa de infección por VIH del 9% en 352 pacientes, de un total de 476 ingresos consecutivos en un hospital psiquiátrico, a los que se hizo serología. Los tests serológicos se emplearon como instrumento para validar las respuestas a un cuestionario con el que se pretendía identificar factores de riesgo para la infección por VIH, ante la duda de

que la patología mental pudiera afectar su veracidad. El análisis de subgrupos mostró una tremenda diferencia en la tasa de VIH+ entre los sujetos categorizados como de bajo y alto riesgo (0,6% vs. 14,4 %) según los resultados del cuestionario en el que observaba que aproximadamente la mitad de los pacientes estaban dentro de cada una de las categorías.

En Europa son escasos los estudios que aportan datos primarios. En 1997, Ayuso-Mateos (Ayuso-Mateos JL, 1997) observa seropositividad en el 5% de las muestras tomadas a 390 pacientes consecutivos admitidos en la unidad de agudos de un hospital psiquiátrico en Madrid. El 75% de los casos positivos tenía entre 18 y 39 años. De los 29 sujetos con antecedentes de ADVP, 14 eran VIH+ (48,3%; IC: 29,4-67,5). De los 51 sujetos con algún factor de riesgo al ingreso, 18 eran VIH+ (35,3%; 95% CI 22,4-49,9).

Por su parte, Naber et al (Naber D, 1994) observaron una prevalencia del 4,8% al revisar los datos clínicos de 12.603 sujetos ingresados desde 1985 a 1993 en un hospital psiquiátrico en Munich. De los 623 pacientes (265 en grupos de riesgo) a los que se había realizado serología específica, 30 resultaron positivos (4,8%) pero sólo en 5 casos la infección era previamente desconocida.

Factores de riesgo

Como muestra la [Tabla 10](#), son escasos los estudios circunscritos a Esquizofrenia siendo más numerosos los que analizan este problema en pacientes con Enfermedad Mental Grave. Dichos estudios han puesto de manifiesto que una importante proporción de pacientes esquizofrénicos muestran patrones de comportamiento que suponen un elevado riesgo de infección por VIH. Aunque, como se observa en la Tabla, existen diferencias entre los resultados individuales que parecen deberse, al menos en parte, a las características demográficas y las diferencias geográficas y socioeconómicas de las poblaciones analizadas, todos los estudios localizados identifican hábitos de riesgo como el uso de drogas por vía parenteral (ADVP) con intercambio de agujas y ciertos patrones de comportamiento sexual como promiscuidad, comercio sexual y sexo no protegido en un elevado porcentaje de pacientes (Grassi L, 1999; Cournos F, 1994; Volavka J, 1991 Ayuso-Mateos JL, 1997; Naber D, 1994; Cournos F, 1994; McKinnon K, 1996; Susser E, 1996; Susser E, 1995; Kalichman SC, 1994). Al igual que en la población general, estos factores incrementan significativamente el riesgo de VIH+ hasta el punto que en el estudio de Rosenberg et al (Rosenberg SD, 2001) la seroprevalencia cayó al 0,7% en los sujetos con enfermedad mental grave que negaban uso de drogas iv, abuso de sustancias, comercio sexual y enfermedades de transmisión sexual. Volavka et al obtuvieron similares resultados con tasas del 0,6% en los sujetos calificados de bajo riesgo.

Las conductas de riesgo parecen ser más frecuentes en los menores de 40 años (Empfield M, 1993; Ayuso-Mateos JL, 1997; Cournos F, 1994; McKinnon K, 1996;) y en un estudio (McKinnon K, 1996;) la edad aparece como el único factor demográfico que se asocia de manera independiente a ser ADVP y sexualmente activo. En el caso específico de la Esquizofrenia algunos autores han observado que la presencia de conductas de riesgo se relaciona con indicadores de mayor gravedad de la enfermedad mental (Cournos F, 1994;).

No está claro si la presencia de conductas de riesgo es superior en Esquizofrenia que en pacientes con otros diagnósticos de Enfermedad Mental Grave. Los resultados de un estudio (McKinnon K, 1996;) indican que el riesgo de algunas de ellas es mayor

en los sujetos con esquizofrenia ya que dicho diagnóstico se asoció con un riesgo significativamente mayor de tener múltiples parejas (OR:2,4, IC:1,04-5,59), uso de drogas durante el encuentro sexual (OR:3,7, IC:1,5-9,9) y prostitución (OR:2,14 IC:2,14-16,01). Sin embargo, tras ajustar por otras variables como edad, diagnóstico, síntomas positivos y grado de conocimiento sobre el SIDA, el único hábito que mantuvo dicha asociación fue el comercio sexual que fue 3 veces más frecuente en los pacientes con Esquizofrenia (OR:3,50, IC:1,26-9,69).

Aunque una notable proporción de sujetos, que en algunos estudios (Ayuso-Mateos JL, 1997;) supera el 50%, tiene dos o más factores de riesgo, y se ha constatado que ejercen un efecto aditivo sobre el desarrollo de la infección por VIH (Rosenberg SD, 2001), el que de manera persistente se asocia a la seropositividad es el uso de drogas por vía parenteral (Cournos F, 1994; Volavka J, 1991 Ayuso-Mateos JL, 1997). Además, este factor favorece el desarrollo de hábitos sexuales de alto riesgo (Susser E, 1996; Kalichman SC, 1994). También se ha observado (Susser E, 1995) que el abuso o la dependencia de cocaína se asocia significativamente con hábitos sexuales de riesgo.

Conocimiento de la enfermedad

La literatura muestra resultados discrepantes sobre el grado de conocimiento de la infección VIH por los pacientes.

En Italia, Grassi (Grassi L, 1999) en un estudio que incluye 91 pacientes con Esquizofrenia y 88 controles de similar edad (media:33±9,3) y nivel educativo, observa que las puntuaciones de los primeros en la versión italiana del AIDS-KT (AIDS Risk Behavior Knowledge Test) es significativamente inferior a la de los controles. Así sólo el 20% de los pacientes frente al 80% de los controles obtuvieron una puntuación calificada como buena (9-11 puntos). También las puntuaciones medias en el test fueron significativamente inferiores. En este estudio, otros factores asociados a un menor conocimiento de la infección VIH fueron un mayor número de ingresos psiquiátricos y mayor duración de la enfermedad.

Otro hallazgo de gran importancia tanto individual como desde el punto de vista de la salud pública es la escasa preocupación por la infección por VIH constatada en dicha población (Grassi L, 1999). Entre los factores implicados se citan, además de los debidos a la propia enfermedad mental, otros como una inadecuada información sobre la infección por VIH, su vía de transmisión y los mecanismos de prevención.

En una publicación posterior (Grassi L, 2001) en la que incluyen 241 sujetos con enfermedad mental de los que el 46% tienen el diagnóstico de Esquizofrenia, estos mismos autores replican los resultados previos y, aunque no aportan datos, indican que el grupo de pacientes con Esquizofrenia obtuvo las menores puntuaciones en el test indicando por tanto un mayor grado de desconocimiento de la infección por VIH que el de otros diagnósticos mentales.

En EEUU McKinnon (McKinnon K, 1996) publicó un estudio cuyo objetivo era determinar si los síntomas psiquiátricos y el conocimiento sobre el SIDA modifican las prácticas de riesgo en pacientes con enfermedad mental grave. Para ello realizaron entrevistas semiestructuradas a 178 pacientes. La puntuación mediana de conocimiento sobre el SIDA fue de 23 (82%) sobre un máximo de 28 aunque los sujetos con Esquizofrenia fueron los que obtuvieron unas puntuaciones peores. Concluyen los autores que los pacientes con enfermedad mental grave, especialmente los sexualmente

activos, están bien informados sobre el SIDA. Por otro lado, en sus resultados muestran que un mayor conocimiento de la enfermedad no se asoció con la modificación de las conductas de riesgo.

Identificación por parte de los profesionales

La literatura muestra también resultados discrepantes. En EEUU, Empfiel et al. (Empfield M, 1993) observan que en una población de sujetos indigentes con enfermedad mental grave e ingresados en un hospital psiquiátrico de Nueva York, los clínicos solo habían recogido la existencia de hábitos de alto riesgo en el 23% de los casos VIH+.

Similares datos obtiene Cournos (Cournos F, 1991) en sujetos ingresados en dos hospitales psiquiátricos en Nueva York al observar que sólo en el 35% de las historias clínicas constaban datos sobre comportamientos de riesgo y se conocía la existencia de infección sólo en el 28% de los sujetos VIH+.

Por el contrario, los resultados del estudio realizado en un hospital psiquiátrico en Madrid por Ayuso-Mateos (Ayuso-Mateos JL, 1997) indican que los clínicos reconocían los factores de riesgo para la infección por VIH en la mayoría de los pacientes positivos (90.5%).

Conclusiones

- 1) La prevalencia de Infección por VIH es significativamente superior en los sujetos con Esquizofrenia que en la población general.
- 2) Debido a que en algunos estudios la serología para VIH se realiza sólo en un limitado número de pacientes, la tasa de infección por VIH observada debe considerarse como el límite inferior de la prevalencia real.
- 3) Sin embargo también cabe el riesgo de sobrestimación de la prevalencia de VIH+ ya que un notable número de estudios se han realizado en grandes zonas urbanas epicentro de infección por VIH. En suma, la prevalencia es dependiente de la existencia o no de hábitos de riesgo para la infección por VIH y por tanto muestra diferencias geográficas en relación con las características demográficas y socioeconómicas de los pacientes con Esquizofrenia.
- 4) Una importante proporción de pacientes esquizofrénicos muestran patrones de comportamiento que suponen un elevado riesgo de infección por VIH. Entre dichos factores destacan el uso de drogas por vía parenteral con intercambio de agujas y hábitos sexuales inseguros, incluyendo promiscuidad, prostitución y sexo no protegido. No es posible asegurar que dichos patrones sean claramente diferentes a los existentes en sujetos con otras enfermedades mentales graves.
- 5) Existe discrepancia acerca del grado de conocimiento sobre la infección VIH en esta población aunque parece que su información es menor que la de individuos sin enfermedad mental. En cualquier caso parece que un elevado porcentaje de los pacientes con Esquizofrenia no muestran preocupación alguna por la infección VIH a pesar de conocer sus patrones de riesgo.

PATOLOGÍA CARDIACA

De los estudios localizados diez cumplen los criterios de inclusión (Tablas 11 y 12).

En el ámbito de la Atención Primaria, McDermott (McDermott S, 2005) analiza de manera retrospectiva la incidencia de hipertensión arterial, enfermedad coronaria e insuficiencia cardiaca en sujetos con Esquizofrenia. El periodo de seguimiento medio es de 8 años y el grupo control lo constituye la población local. Tras ajustar por sexo, etnia, género y tabaquismo, los autores observan una mayor tasa de Insuficiencia Cardiaca en los sujetos con Esquizofrenia mientras no existen diferencias significativas en el caso de la Hipertensión Arterial ni la Enfermedad Coronaria (Tabla 11.a).

En un estudio de cohortes retrospectivo en Canadá, Curkendall et al (Curkendall SM, 2004) identifican 3.022 sujetos diagnosticados de Esquizofrenia en 1994 o 1995. A cada individuo se le asignan 4 controles de la población ajustados por edad y sexo. Se analizan la prevalencia de comorbilidades cardiovasculares durante 1994 y 95 y la incidencia desde Enero de 1996 hasta marzo de 1999.

Sus resultados muestran una mayor prevalencia de arritmias [OR ajustado:1,5 (1,2-1,8)], síncope [OR ajustado:4 (2-7,9)] e insuficiencia cardiaca [OR ajustado:1,7 (1,4-2,2)] en los sujetos con Esquizofrenia. Por el contrario, no se observan diferencias significativas con el grupo control en la tasa de IAM [OR ajustado:1,3 (0,9-1,9)], cardiopatía isquémica no IAM [OR ajustado:1,1 (0,9-1,3)], ni arritmias ventriculares [OR:1,7 (0,7-3,9)].

En cuanto a la incidencia de morbilidad cardiovascular (Tabla 11.a), la Tasa de incidencia ajustada fue significativamente superior a la de la población general en las Arritmias Ventriculares e Insuficiencia Cardiaca. Por el contrario, no hubo diferencias significativas en el caso del IAM ni la cardiopatía isquémica no IAM.

También en 2004, Enger et al (Enger C, 2004) comparan la morbilidad cardiovascular en pacientes con Esquizofrenia tratados con fármacos antipsicóticos con la de individuos sin Esquizofrenia pertenecientes a la misma organización de asistencia sanitaria elegidos de manera aleatoria. Sus resultados muestran que los sujetos tratados con antipsicóticos típicos presentaron un riesgo cinco veces mayor de IAM que los sujetos del grupo control tras ajustar por edad y sexo. Entre los pacientes con Esquizofrenia, se observó una asociación inversa entre el riesgo cardiovascular y la intensidad del uso de fármacos antipsicóticos.

Munk-Jorgesen et al (Munk-Jørgensen P, 2000) publicaron en 2000 un análisis sobre las tasas de ingreso hospitalario de los pacientes con Esquizofrenia pertenecientes al Registro Nacional Psiquiátrico de Dinamarca. Los datos de ingreso hospitalario de dicha población (n =20.495) la compararon con los correspondientes del Registro Nacional de Pacientes (n =204.912). Los resultados correspondientes a la patología cardiovascular se muestran en la Tabla 11.a y en ellos se observa un aumento de la tasa de ingreso hospitalario en la población de sujetos esquizofrénicos en varios de los procesos analizados. Destaca, sin embargo, la presencia de una significativa menor tasa en el caso de IAM, Angina y Enfermedad Coronaria Aterosclerótica en los sujetos con Esquizofrenia.

Los resultados de un estudio prospectivo de una cohorte de pacientes nacidos en 1966 con seguimiento de 12 años realizado en Finlandia y publicado en 1998 por Makikyro et al. (Makikyro T, 1998) en el que se compara la presencia de patología física en pacientes con Esquizofrenia tratados en el hospital y sujetos también tratados

en el hospital pero sin patología psiquiátrica no sugieren la existencia de una asociación entre Patología Circulatoria y Esquizofrenia al observar una tasa similar de casos entre ambos grupos. Sin embargo, los autores no especifican qué problemas circulatorios analizan.

Los estudios de Filik y Sokal (Filik R, 2006; Sokal J, 2004) analizan la prevalencia de síntomas o signos de enfermedad cardíaca mediante cuestionarios de enfermedad autodeclarada y sus resultados se muestran en la [Tabla 11.b](#).

Filik et al. (Filik R, 2006) examinan en un estudio prospectivo y multicéntrico la prevalencia de síntomas de angina o IAM en 602 pacientes con Esquizofrenia y lo comparan con los datos obtenidos de encuestas poblacionales en Inglaterra. El estudio se realiza mediante encuestas validadas para medir sintomatología cardiovascular y previamente utilizadas en el estudio poblacional que sirve de referencia. Al final del estudio, de 24 meses de duración permanecen en el mismo 482 pacientes. Como muestra la [Tabla 11.b](#), la prevalencia de angina es significativamente superior a la de la población general y tal significación se mantiene tras ajustar por factores clínicos relevantes como edad, género, tabaquismo y consumo excesivo de alcohol aunque se reduce el valor de la OR. Por el contrario, sus resultados indican una prevalencia de síntomas de posible IAM similar en ambos grupos.

Sokal et al. (Sokal J, 2004) analizan la presencia de comorbilidades médicas mediante la respuesta a un cuestionario estructurado realizado en una entrevista de 1-1.30 horas de duración en 100 pacientes con diagnóstico de Esquizofrenia y comparan los resultados con los de controles ajustados por edad-raza-sexo de encuestas nacionales (NHANES 1988-1994 2.705 controles, NHIS 1998 2861) incluidos en una proporción de 15/1. Los autores concluyen que los problemas cardíacos no son significativamente más frecuentes en los sujetos con Esquizofrenia.

Respecto a la duración del Intervalo QT, tres estudios cumplen los criterios de inclusión. Aunque, como muestra la [Tabla 12](#), sus resultados son discrepantes parecen existir datos que indican que varios fármacos empleados en el tratamiento de la Esquizofrenia prolongan el intervalo QT y pueden inducir la aparición de arritmias ventriculares. La intensidad y riesgo es específico para los diferentes fármacos y su análisis diferenciado e individual escapa al objetivo de este trabajo. Sin embargo, debe señalarse la necesidad de tener en cuenta si el paciente presenta antecedentes de cardiopatía o factores de riesgo cardiovascular y realizar un control electrocardiográfico antes de prescribir ciertos antipsicóticos.

Conclusiones

- 1) A pesar de que la literatura señala reiteradamente que los sujetos con Esquizofrenia presentan una mayor prevalencia e incidencia de patología cardíaca que la población general, la evidencia existente sobre dicha asociación es escasa siendo muy pocos los estudios originales que la han analizado de manera específica.
- 2) Los estudios primarios son de limitada calidad metodológica. Muestran una importante variabilidad diagnóstica y terapéutica. La definición de los eventos también es heterogénea, lo que impone cautela a la hora de generalizar los resultados obtenidos.
- 3) Existe una gran heterogeneidad en los resultados y tanto la magnitud como el sentido de la asociación varía de unos estudios a otros.

- 4) Existen datos que indican que los pacientes con Esquizofrenia presentan una incidencia y prevalencia de eventos cardiacos superior a la de la población general. Dicho riesgo es diferente entre los diversos procesos cardiacos analizados y, en algunos casos, pierde la significación estadística tras los necesarios ajustes por reconocidos factores de riesgo.
- 5) Respecto a la incidencia de Enfermedad Coronaria, el análisis combinado de los estudios que proporcionan datos no muestra diferencias estadísticamente significativas frente a la población general.
- 6) Los resultados no son concluyentes en la identificación de una mayor carga de comorbilidad cardiaca en los pacientes con Esquizofrenia.
- 7) Por otro lado, existen datos que indican que diversos antipsicóticos prolongan el intervalo QT incrementando el riesgo de arritmias ventriculares aunque, también en este caso existe una notable heterogeneidad en los resultados. Sin embargo, dado que esta población parece presentar una mayor tasa de factores de riesgo cardiovascular se hace necesario un estrecho control de los mismos así como un seguimiento cardiológico tanto clínico como electrocardiográfico en dichos pacientes.

MORTALIDAD EN ESQUIZOFRENIA

REVISIONES SISTEMÁTICAS/ META-ANÁLISIS PREVIOS

En 1997 Brown publicó un amplio meta-análisis (1) sobre la mortalidad en Esquizofrenia. En dicho análisis, en el que se incluyen estudios publicados hasta Diciembre de 1996 se concluye que los pacientes con Esquizofrenia presentan un mayor riesgo de muerte tanto por causas naturales como no naturales que la población general. El 28% del exceso de mortalidad se debe a suicidio, el 12% a accidentes y el 60% restante a causas naturales. En dicho análisis Brown observa que los sujetos con Esquizofrenia presentan frente a la población general una tasa estandarizada de mortalidad por causas naturales de 1,34 (IC95%:1,31-1,37). Asimismo sus resultados indican que el exceso de mortalidad por causas naturales en dicha población se debe a una mayor presencia de enfermedades del tracto respiratorio, digestivas, genitourinarias y cardiovasculares.

Posteriormente Harris y Barraclough publican en 1998 (2) una amplia revisión sobre las causas de mortalidad en sujetos con patología mental grave en el que se incluye de manera explícita la literatura referente a la mortalidad en los pacientes con Esquizofrenia. Su análisis de 20 estudios con 35.815 sujetos indica una Tasa estandarizada de Mortalidad (SMR) por causas naturales en Esquizofrenia de 1,37 (IC95%):1,34-1,41). Sus resultados muestran además que el exceso de mortalidad por causas naturales en dicha población se debe a una mayor incidencia de enfermedades infecciosas, mentales, endocrinas, respiratorias, digestivas, genitourinarias y circulatorias.

En 2001 Neeleman (3), en un estudio cuyo objetivo fundamental es analizar la mortalidad por suicidio en pacientes con diversas patologías mentales, incluye datos específicos sobre Esquizofrenia. El autor incluye en su meta-análisis ocho estudios sobre Esquizofrenia con 27.644 sujetos y obtiene una SMR por causas naturales de 2,3 (IC95%:1,8-2,9).

ESTUDIOS QUE APORTAN DATOS PRIMARIOS

Mortalidad por cualquier causa

Tras excluir duplicaciones y redundancias, se han localizado 32 estudios que hacen referencia a la mortalidad global de los pacientes con Esquizofrenia y se ajustan a los criterios de inclusión especificados. Las características y resultados fundamentales de los estudios se encuentran resumidos en la [Tabla 13](#).

Los estudios seleccionados han sido publicados entre 1976 y 2005. Como muestra la [Tabla 13](#), la mayoría consisten en análisis retrospectivos de registros hospitalarios o de otras bases de datos de los sistemas de salud. Los estudios incluidos reflejan datos correspondientes a 17 países, sin embargo, más de la mitad se han realizado en sólo cinco de ellos (Dinamarca, Finlandia, Gran Bretaña, EE.UU. y Suecia).

Se observa entre los estudios una notable disparidad en la fecha de inicio de obtención de los datos que oscila entre 1934 y 1995. Asimismo, como muestra la siguiente tabla, existe una notable diferencia en el número de pacientes y la duración de los periodos de seguimiento.

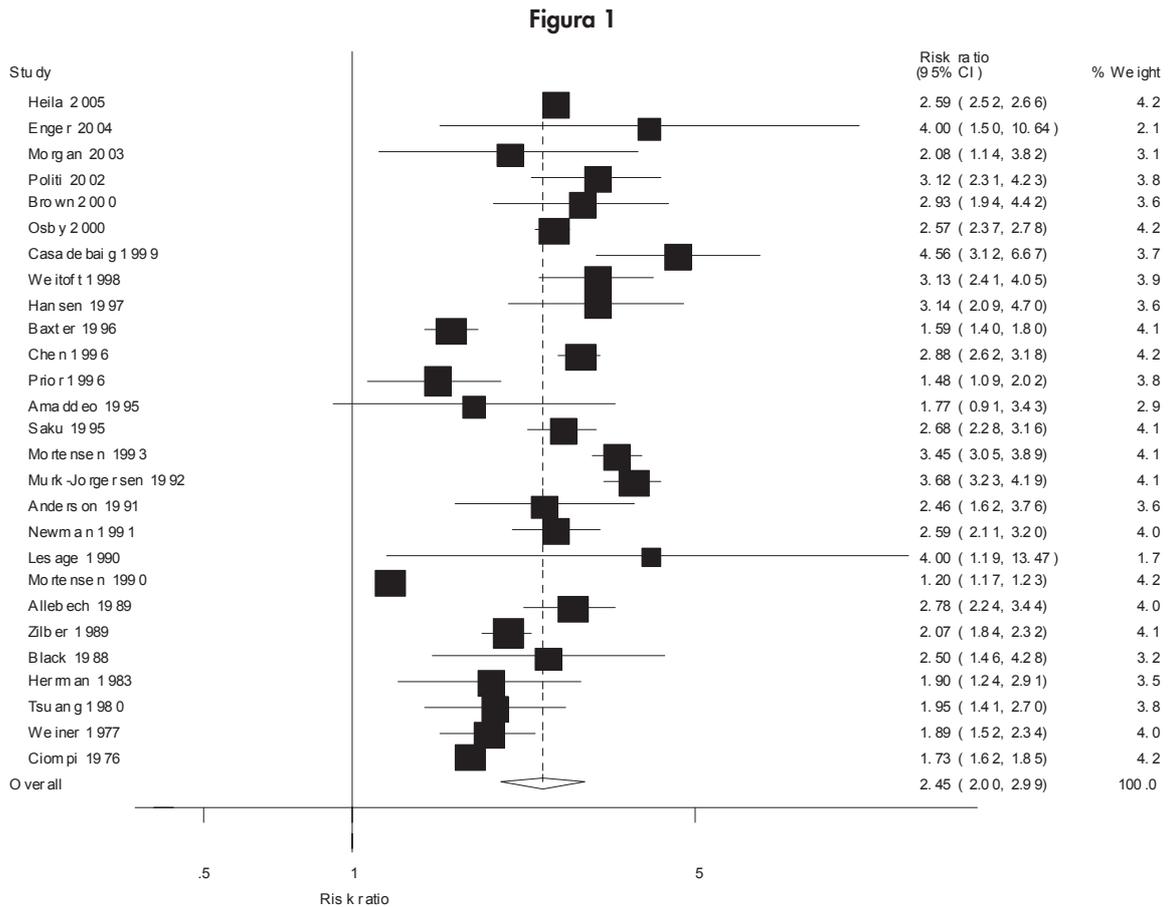
Duración del seguimiento	Nº de estudios	Nº sujetos	% Total
Menor de 5 años	4	8.528	6,4%
5-9 años	7	24.215	18,2%
10-14 años	7	5.258	4,0%
15-20 años	7	78.637	59,1%
20-30 años	2	13.936	10,5%
>30 años	2	2.468	1,9%
No consta	3	2.155	1,6%

La mayoría de los estudios expresa los resultados como tasa estandarizada de mortalidad o tasa de riesgo y, en general, aportan datos diferenciados para hombres y mujeres.

Los estudios muestran una evidente diferencia en el volumen de las poblaciones analizadas que oscila entre 61 y 58.761 sujetos. La siguiente tabla presenta los países a los que corresponden las muestras de mayor volumen, y sus proporciones sobre el total. Ninguno de los restantes países presenta más de un estudio ni analiza muestras que lleguen a representar el 2% del total.

País	Nº estudios	Tamaño (n)	% del total
Finlandia	2	58.860	43,5%
Dinamarca	4	23.876	18%
Suecia	3	11.606	8,6%
Taiwán	1	10.039	7,4%
EE.UU.	4	4.700	3,4%
Inglaterra	5	3.637	2,7%
Canadá	1	3.623	2,6%
Francia	1	3.470	2,7%

Como se muestra en la Figura 1, el análisis de los 27 estudios que, con 134.485 sujetos, aportan datos susceptibles de ser combinados mediante técnicas de meta-análisis indica que los pacientes con Esquizofrenia presentan un riesgo de muerte significativamente superior al de la población general.



Modelo de efectos aleatorios. I^2 99,2%

A continuación se muestran los resultados de los diversos análisis de subgrupos realizados:

1. Género: El análisis de la literatura muestra que los hombres presentan un mayor riesgo de mortalidad frente a la población general que las mujeres.

	Nº estudios	Nº sujetos	I^2	SMR (IC 95%)
Hombres	20	34.155	98,4	2,57 (1,88, 3,51)
Mujeres	19	24.054	96,4	2,38 (1,86,3,04)

2. Inicio del periodo de inclusión: Los estudios se han clasificado en dos grandes grupos: aquellos en los que el periodo de inclusión es previo a 1980 y aquellos en los que es posterior a dicha fecha. Como muestra la siguiente tabla los estudios más recientes muestran un mayor riesgo de mortalidad frente a la población general que los más antiguos. Además, aunque su número es menor, presentan un mayor tamaño muestral y un menor grado de heterogeneidad.

	Nº estudios	Nº sujetos	I^2	SMR (IC 95%)
<1980	16	54.150	98,9	2,30 (1,69, 3,13)
≥1980	9	78.241	55,9	2,86 (2,56, 3,21)

3. Grado de Institucionalización: Un notable número de estudios no hacen referencia a este dato, sin embargo, 7 parecen estar realizados en sujetos institucionalizados y 11 en sujetos no institucionalizados. Los resultados de su análisis combinado, que se muestran a continuación, indican un aumento del riesgo de mortalidad en este último grupo.

	Nº estudios	Nº sujetos	I ²	SMR (IC 95%)
Institucionalizados	7	28.559	93,6	2,23 (1,82, 2,72)
No institucionalizados	11	80.861	90,4	2,53 (2,16, 2,95)

4. Duración del periodo de seguimiento. Respecto a dicha variable, en este estudio se ha tomado como punto de referencia un periodo de seguimiento de 10 años.

Siguiendo este criterio los estudios se han dividido en dos grandes grupos:1- aquellos con seguimiento menor a 10 años. 2- aquellos con seguimiento igual o mayor a 10 años. Sus resultados indican que el riesgo de mortalidad es mayor en las fases precoces del seguimiento.

	Nº estudios combinables	Nº sujetos	I ²	SMR (IC 95%)
< 10 años	10	32.191	99,5	2,72 (2,28,3,23)
≥ 10 años	15	100.200	72,5	2,34 (1,76,3,12)

5. Tratamiento con fármacos psicotropos. Tan sólo 2 estudios hacen referencia explícita al tratamiento con antipsicóticos y sus resultados combinados muestran una SMR de 2,58 (IC95%: 1,40-4,75) frente al grupo de comparación.

6. Región geográfica: Los estudios se han dividido en tres grandes grupos en función del continente donde se realizaron.

	Nº estudios combinables	Nº sujetos	I ²	SMR (IC 95%)
Europa	19	104.677	99,3	2,45 (1,91,3,16)
Norteamérica	5	8.323	39	1,23 (1,85,2,70)
Asia	3	21.485	89,5	2,52 (2,02, 3,13)

7. Fecha de publicación del estudio. Respecto a la fecha de publicación, en este estudio se ha tomado como punto de referencia el Meta-análisis de Brown cuya estrategia de búsqueda incluye estudios publicados hasta Diciembre de 1996. Siguiendo este criterio los estudios se han dividido en dos grandes grupos: 1-los publicados antes de 1997 y 2-los publicados desde 1997. Como se aprecia en la tabla siguiente, los resultados del MA indican que el riesgo de mortalidad en lo sujetos con esquizofrenia es mayor en los 9 estudios publicados desde 1997 que en los 18 publicados previamente. Curiosamente, además, la heterogeneidad entre los estudios se localiza esencialmente en este grupo en tanto que el análisis del primero muestra que los estudios son homogéneos.

	Nº estudios combinables	Nº sujetos	I ²	SMR(IC 95%)
<1997	18	58.149	98,7%	2,22 (1,71,2,87)
≥1997	9	76.336	49%	2,76 (2,53,3,00)

8. Nivel de evidencia de los estudios: No se observan diferencias notables relacionadas con la calidad metodológica de los estudios analizables.

	Nº estudios combinables	Nº sujetos	I ²	SMR(IC 95%)
Nivel 1b	15	45.654	98,7	2,39 (1,69,3,40)
Nivel 2b	12	88.831	95	2,47 (2,12,2,88)

Mortalidad por causas naturales

De los estudios localizados, 21 hacen referencia a la mortalidad por causas naturales en pacientes con Esquizofrenia, la comparan con un grupo de referencia y se ajustan a los criterios de inclusión especificados. Sus características y resultados fundamentales se encuentran resumidos en la [Tabla 14](#).

Los estudios seleccionados han sido publicados entre 1976 y 2005 e incluyen un total de 111.002 individuos diagnosticados de Esquizofrenia. Como muestra la [Tabla 14](#), la mayoría consisten en análisis retrospectivos de registros hospitalarios o de otras bases de datos de los sistemas de salud. Los estudios reflejan datos correspondientes a 11 países. Sin embargo, el 70% de los estudios se ha realizado sólo en cinco de ellos (Dinamarca, Finlandia, Gran Bretaña, EE.UU. y Suecia).

Los estudios muestran una evidente diferencia en el volumen de las poblaciones analizadas con rango que oscila entre los 72 y los 58.761 sujetos incluidos. Por otro lado, del total de pacientes analizados, 85.774 (77%) pertenecen a 7 artículos correspondientes a los países escandinavos.

La siguiente Tabla presenta los países a los que corresponden las muestras de mayor volumen, y sus proporciones sobre el total. Ninguno de los restantes países presenta más de un estudio ni analiza muestras que lleguen a representar el 2% del total.

País	Nº estudios	Tamaño (n)	% del total
Finlandia	2	58.860	53%
Dinamarca	2	15.308	13,8%
Suecia	3	11.606	10,44%
Taiwán	1	10.039	9,03%
Canadá	1	3.623	3,26%
Francia	1	3.470	3,12%
EE.UU.	3	3.011	2,70%
Japón	1	2.268	2,04%
Inglaterra	4	2.239	2,01%

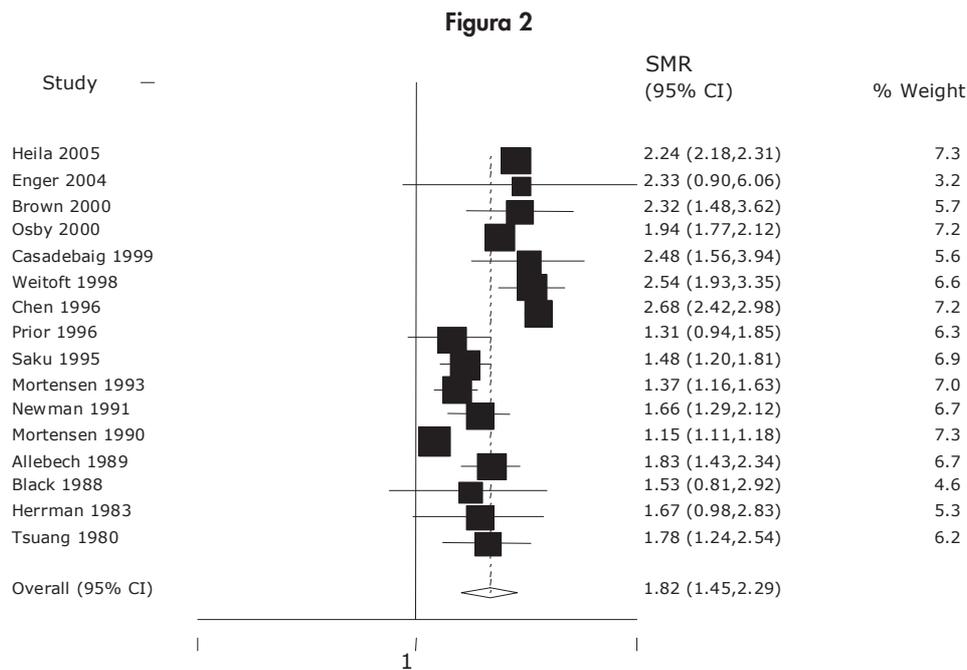
También se observa una notable disparidad en la fecha de inicio de obtención de los datos que oscila, al menos entre 1934 y 1995, y en la duración de los periodos de seguimiento.

Duración del seguimiento	Nº de estudios	Nº sujetos	% Total
Menor 5 años	4	8.528	7,68%
5-9 años	4	14.625	13,17%
10-14 años	4	2.897	2,6%
15 - 20	3	68.016	61,27%
20-30	2	13.936	12,55%
>30	2	2.468	2,22%
No consta	1	532	0,48%

Mortalidad por causas naturales en ambos sexos

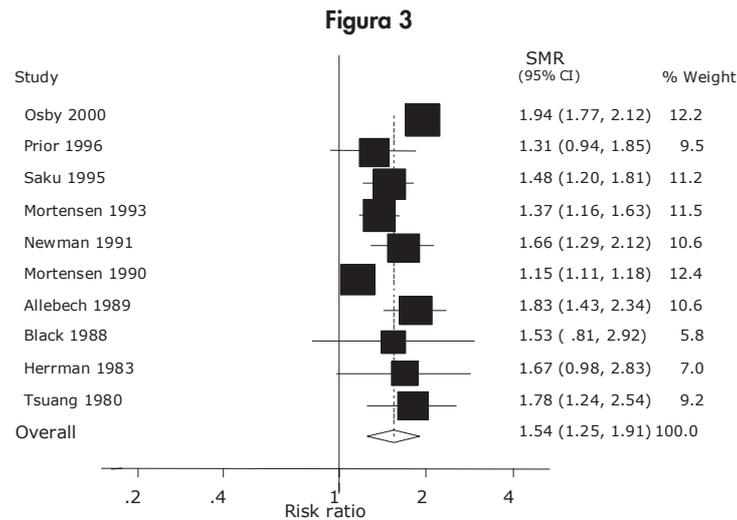
Todos los estudios muestran un aumento de la mortalidad observada frente a la esperada en función de los datos de la población general.

El análisis de los 16 estudios que aportan datos susceptibles de ser combinados y analizados mediante técnicas de meta-análisis y agrupan 109.793 pacientes, indica que los pacientes con Esquizofrenia presentan un riesgo de muerte por causas naturales significativamente superior, en un 82%, al de la población general. Debe señalarse, sin embargo, la existencia de una notable heterogeneidad entre los estudios individuales con un valor del estadístico I^2 del 98,7%.

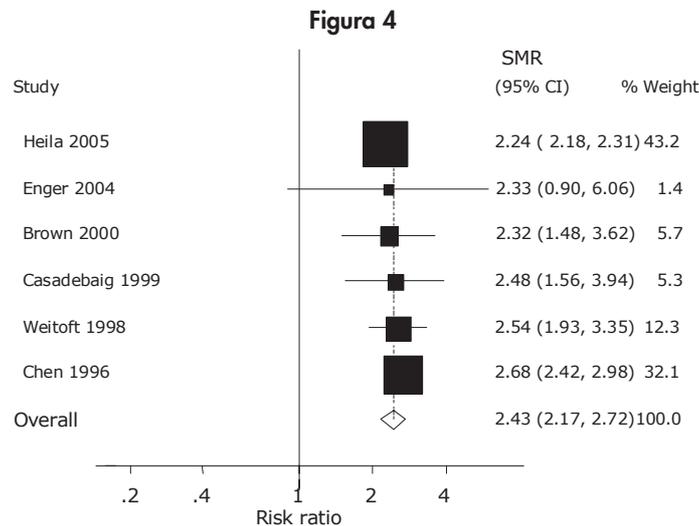


En cuanto al análisis de subgrupos, los resultados obtenidos son los siguientes:

- **Inicio del periodo de inclusión:** El análisis agrupado de los estudios por fecha de inicio del periodo de inclusión indica que el riesgo de mortalidad en lo sujetos con Esquizofrenia es claramente superior en los estudios que incluyen pacientes a partir de 1980 (Figura 4) que en aquellos en los que el periodo de inclusión es anterior a 1980 (Figura 3). Curiosamente, además, la heterogeneidad entre los estudios se localiza esencialmente en este grupo en tanto que el análisis del primero muestra que los estudios son menos heterogéneos.

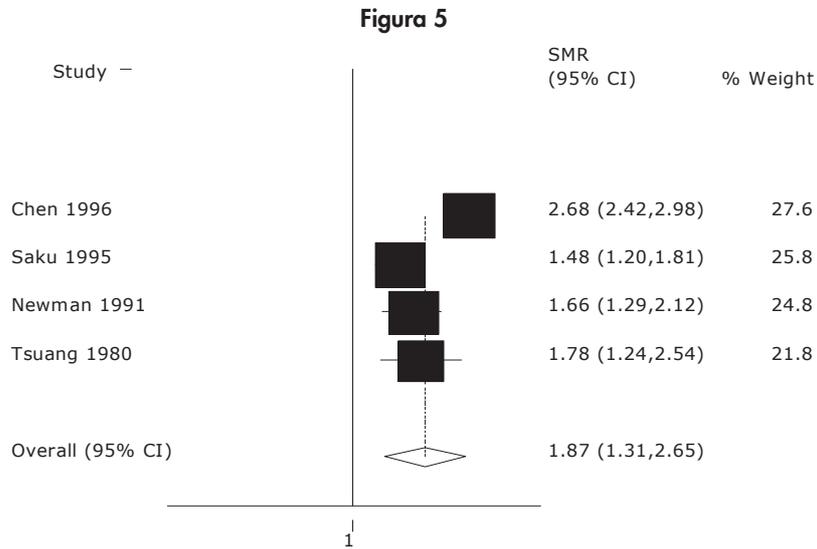


Modelo de efectos aleatorios. I^2 : 94.5%

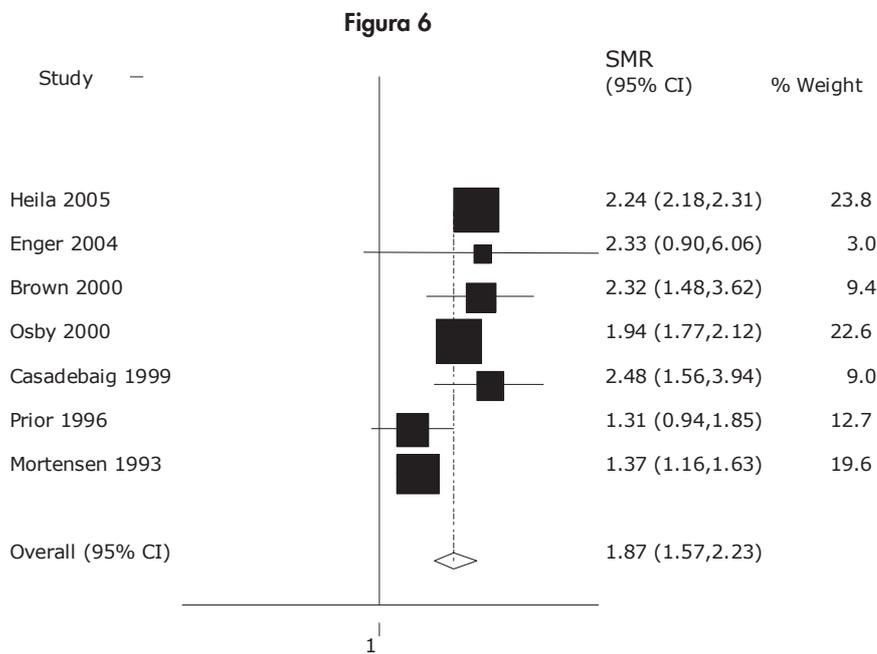


Modelo de efectos aleatorios. I^2 : 55,4%

— **Grado de Institucionalización:** Un notable número de estudios no hace referencia a este dato. Sin embargo, 4 parecen estar realizados en sujetos institucionalizados y 7 en sujetos no institucionalizados. Los resultados de su análisis combinado se muestran en las Figuras 5 y 6 respectivamente sin que se observen diferencias entre los grupos.



Modelo de efectos aleatorios. I^2 : 91,3%



Modelo de efectos aleatorios. I^2 : 87,6%

- **Duración del periodo de seguimiento:** Siguiendo el criterio empleado previamente se observa un mayor riesgo de mortalidad en los estudios con menos de 10 años de seguimiento.

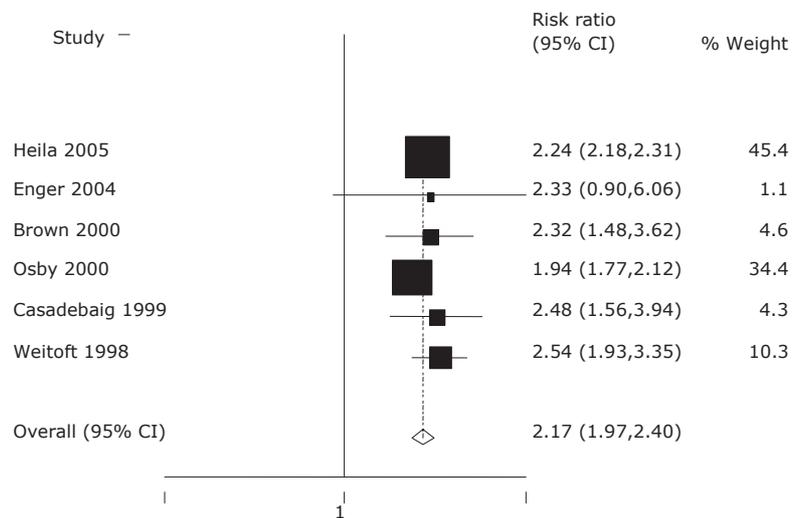
	Nº estudios combinables	Nº sujetos	I ²	SMR (IC 95%)
< 10 años	5	20.655	72,3%	2,2 (1,75,2,81)
≥ 10 años	10	87.218	99,2%	1,66 (1,25,2,21)

- **Región geográfica:** El meta-análisis indica unas tasas de riesgo similares en Europa y Norteamérica y algo superiores en los 2 estudios publicados en Asia.

	Nº estudios combinables	Nº sujetos	I ²	SMR (IC 95%)
Europa	10	90.852	99,3%	1,81 (1,35,2,42)
Norteamérica	4	6.634	41,3%	1,70 (1,41, 2,06)
Asia	2	12.307	99,1%	2,00 (1,11,3,60)

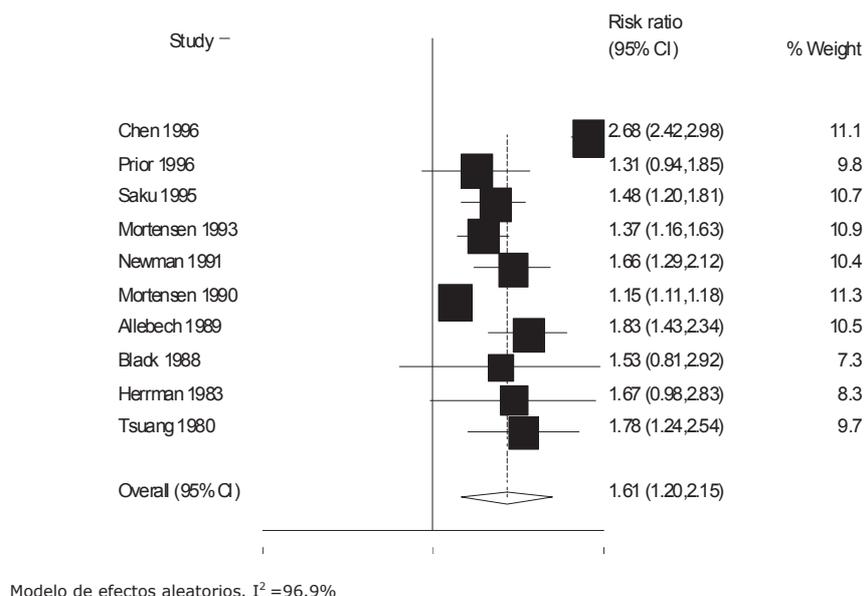
Fecha de publicación del estudio: El análisis agrupado de los estudios por fecha de publicación indica que el riesgo de mortalidad en lo sujetos con Esquizofrenia es mayor en los 6 estudios publicados con posterioridad a 1996 (Figura 7) que en los 10 publicados previamente (Figura 8). Curiosamente, además, la heterogeneidad entre los estudios se localiza esencialmente en este último grupo en tanto que el análisis del primero muestra que los estudios son homogéneos.

Figura 7



Modelo de efectos aleatorios. I² 63%

Figura 8



- **Calidad metodológica y nivel de evidencia de los estudios:** El análisis de los 10 estudios calificados como nivel 1b y que incluyen 34.912 sujetos, muestra un estimador global de riesgo inferior [1,74 (1,26, 2,4)] al de los 6 estudios- con 74,881 sujetos- calificados como nivel 2b [2,02 (1,79, 2,28)] lo que indica que la calidad y el nivel de evidencia de los estudios parece influir en los resultados.
- **Tratamiento con fármacos psicotropos:** No es posible analizar la influencia del tratamiento con antipsicóticos ya que sólo uno de los estudios (Enger 2004) manifiesta de forma explícita que los pacientes estudiados los recibían. El resto de estudios no hace mención a esta variable.

Análisis de las posibles causas de la heterogeneidad entre los estudios

La variabilidad observada entre los estudios respecto al mayor riesgo de mortalidad de los sujetos con Esquizofrenia parece deberse a heterogeneidad y no al azar dado el valor del estadístico I^2 . Para intentar explorar las causas de dicha heterogeneidad estadística, se han realizado análisis de metaregresión. Los resultados de dicha exploración de la heterogeneidad se muestran en la siguiente tabla:

Variable (nº de estudios)	Análisis univariante		Análisis multivariante	
	P-valor	P-valor	Coeficiente (IC95%)	
Fecha de inicio de inclusión (n=16)	0,002	0,000	0,14 (0,1, 0,18)	
Duración seguimiento (años) (n=16)	0,019	0,000	0,15 (0,099, 0,19)	
Grado de institucionalización (n=12)	0,86	0,370	-0,44 (-1,4, 0,53)	
Uso de fármacos psicotropos (n=1)	No aplicable	No aplicable	No aplicable	
Continente (Europa vs. resto mundo) (n=16)	0,923	0,997	,018 (-0,97, 0,97)	
Calidad metodológica-nivel de evidencia (alta vs. baja calidad) (n=16)	0,54	0,001	0,3 (0,11, 0,48)	
Año de publicación (n=16)	0,033	0,000	-0,08 (-0,12, -0,03)	
Tamaño muestral (n=16)	0,39	0,000	0,00 (0,00, 0,00)	

El análisis multivariante indica que la heterogeneidad existente entre los estudios se debe a diversos factores entre los que se incluyen la fecha de inclusión de los pacientes, la duración del seguimiento, la calidad metodológica del estudio y el año de publicación. Por el contrario, el grado de institucionalización o el continente de realización no se demostraron significativamente asociados al diferente riesgo de mortalidad natural que se aprecia entre los estudios individuales.

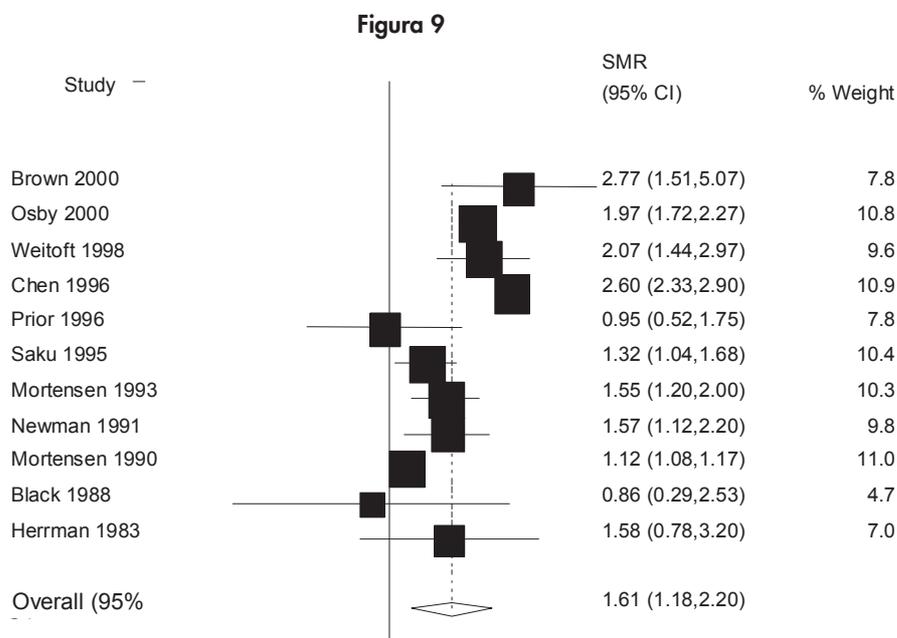
Exceso de Mortalidad por causas naturales en ambos sexos.

El análisis de los 16 estudios, con 109.793 sujetos, que aportan datos sobre mortalidad general y natural indica que las muertes por causas naturales representan el 76% de las muertes globales y explican el 65% del exceso de mortalidad de la población esquizofrénica comparada con la población general.

Debe tenerse en cuenta que se trata de un cálculo aproximado ya que para el mismo ha sido necesario excluir aquellos estudios que, aunque aportan datos sobre mortalidad general, no lo hacen sobre mortalidad natural.

Mortalidad natural en hombres

El resultado del meta-análisis con los once estudios (n = 26.008 pacientes) que hacen referencia a la mortalidad natural en hombres indica que los pacientes con Esquizofrenia presentan un riesgo de muerte por causas naturales superior en un 61% al de los hombres de la población general. Debe señalarse, sin embargo, la existencia de una notable heterogeneidad entre los estudios individuales.



Modelo de efectos aleatorios. I^2 96.5%

La fecha del inicio de la inclusión de los pacientes muestra diferencias en el tamaño del estimador global entre los estudios con un riesgo claramente superior en el grupo de estudios más reciente. Por otro lado es evidente que la heterogeneidad entre los estudios se localiza esencialmente en el primer grupo en tanto que el análisis del segundo muestra que los estudios son homogéneos.

	Nº estudios	Nº sujetos	I ²	SMR (IC 95%)
<1980	8	17.203	90,5%	1,39 (1,07, 1,81)
>1980	3	8.805	0%	2,56 (2,30, 2,83)

En cuanto al análisis por la los resultados obtenidos muestran un mayor riesgo de mortalidad en los estudios con periodo de seguimiento menor de 10 años.

	Nº estudios	Nº sujetos	I ²	SMR (IC 95%)
<10 años	4	11.195	75,4%	1,94 (1,38, 2,74)
≥10 años	7	14.813	92,4%	1,50 (1,12, 2,01)

No se observan diferencias notables entre ambos grupos, respecto al grado de institucionalización.

	Nº estudios	Nº sujetos	I ²	SMR (IC 95%)
Institucionalizados	3	10.718	93,3%	1,77 (1,08, 2,89)
No institucionalizados	4	10.127	66,5%	1,73 (1,18, 2,20)

Respecto al continente de realización del estudio los resultados obtenidos en Europa y Norteamérica son similares e inferiores a los del único realizado en Asia.

	Nº estudios combinables	Nº sujetos	I ²	SMR (IC 95%)
Europa	7	14.809	93,2%	1,61 (1,17,2,23)
Norteamérica	3	4.523	0%	1,55 (1,14,2,11)
Asia	1	7.163	No aplicable	2,59 (2,32, 2,89)

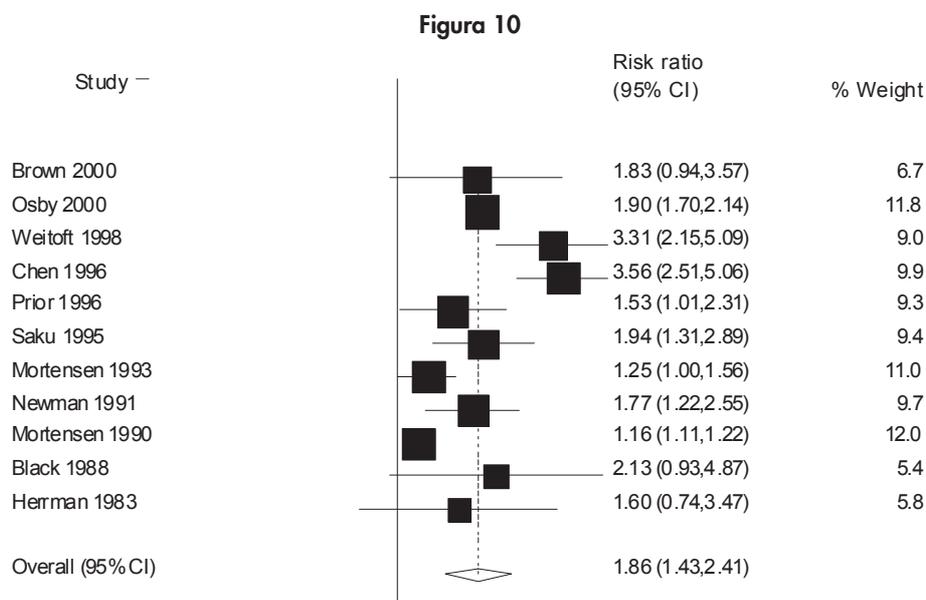
El nivel de evidencia de los estudios no parece tener una influencia significativa sobre la estimación global de los resultados. Así, el análisis de los 7 estudios con mejor calidad metodológica muestra una SMR algo inferior [1,58 (IC95%:1,04-2,42)] a la obtenida en el análisis de los 4 estudios de menor nivel de evidencia [1,86 (IC95%:1,17-2,81)].

En ninguno de los estudios consta si los pacientes recibían o no tratamiento con fármacos psicotrópicos. Por otro lado, la ausencia de datos impide analizar la influencia de otros factores como la edad que se sabe influyen sobre la mortalidad.

Mortalidad natural en mujeres

El análisis combinado de los 11 estudios que hacen referencia a la mortalidad natural en mujeres también indica un aumento significativo del riesgo de mortalidad

siendo mayor en un 86% que el de las mujeres de la población general. Debe reseñarse, sin embargo, la presencia de una clara variabilidad entre los estudios.



La fecha del inicio de la inclusión de los pacientes muestra diferencias en el tamaño del estimador global entre los estudios con un riesgo claramente superior en el grupo de estudios más reciente. Por otro lado es evidente que la heterogeneidad entre los estudios se localiza esencialmente en el primer grupo en tanto que el análisis del segundo muestra que los estudios son más homogéneos.

	Nº estudios	Nº sujetos	I ²	SMR (IC 95%)
<1980	8	14.008	91,2%	1,57 (1,23, 2,02)
>1980	3	4.236	34,7%	3,06 (2,20, 4,24)

En cuanto al análisis por los resultados obtenidos muestran un mayor riesgo de mortalidad en los estudios con periodo de seguimiento menor de 10 años.

	Nº estudios	Nº sujetos	I ²	SMR (IC 95%)
<10 años	4	5.994	92%	2,65 (1,80, 3,88)
≥10 años	7	12.254	65%	1,54 (1,18, 2,01)

En cuanto al nivel de institucionalización el meta-análisis refleja una mayor tasa de riesgo en los estudios con pacientes institucionalizados.

	Nº estudios	Nº sujetos	I ²	SMR (IC 95%)
Institucionalizados	3	5.212	76,9%	2,32 (1,48, 3,62)
No institucionalizados	4	7.928	73,2%	1,54 (1,21, 2,08)

Respecto al de realización del estudio las tasa de riesgo son similares en Europa y Norteamérica e inferiores a las observadas en los estudios realizados en Asia.

	Nº estudios combinables	Nº sujetos	I ²	SMR(IC 95%)
Europa	7	1.911	93,4%	1,66 (1,24, 2,2)
Norteamérica	2	12.622	0%	1,82 (1,30,2,55)
Asia	2	3.711	80,3%	2,65 (1,46,4,81)

El nivel de evidencia de los estudios parece influir sobre la estimación global de los resultados. Así, el análisis de los 7 estudios de mejor calidad metodológica muestra un riesgo inferior [IC95%:1,69 (1,23, 2,33)] al de los 4 de nivel inferior [2,12 (IC95%: 1,64, 2,73)].

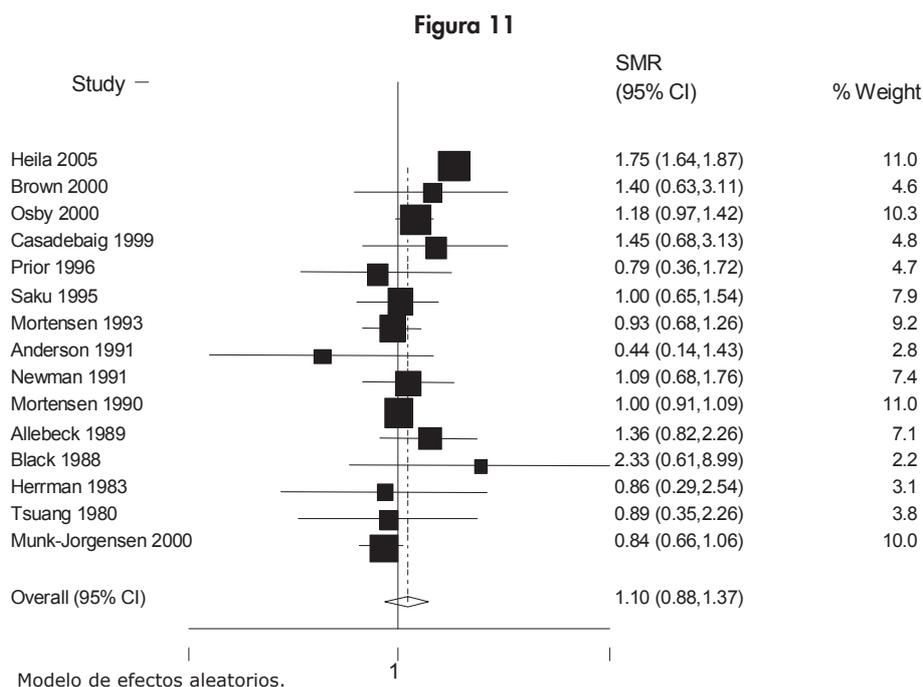
Ninguno de los estudios indica si los pacientes recibían o no tratamiento con fármacos psicotropos. Debido a las características de los estudios, no es posible analizar la influencia de otros factores como la edad que se sabe influyen sobre la mortalidad.

CAUSAS DE MORTALIDAD NATURAL: PATOLOGÍAS ESPECÍFICAS

En la [Tabla 15](#) se muestran las características principales y los resultados de los estudios incluidos. Los datos diferenciados para hombres y mujeres se muestran en las [Tablas 16](#) y [17](#) respectivamente.

Cáncer

A pesar de la enorme variabilidad existente entre los estudios individuales, el resultado del meta-análisis con 116.229 sujetos indica que no existen diferencias significativas en la tasa de mortalidad por cáncer entre la población con Esquizofrenia y la población general.

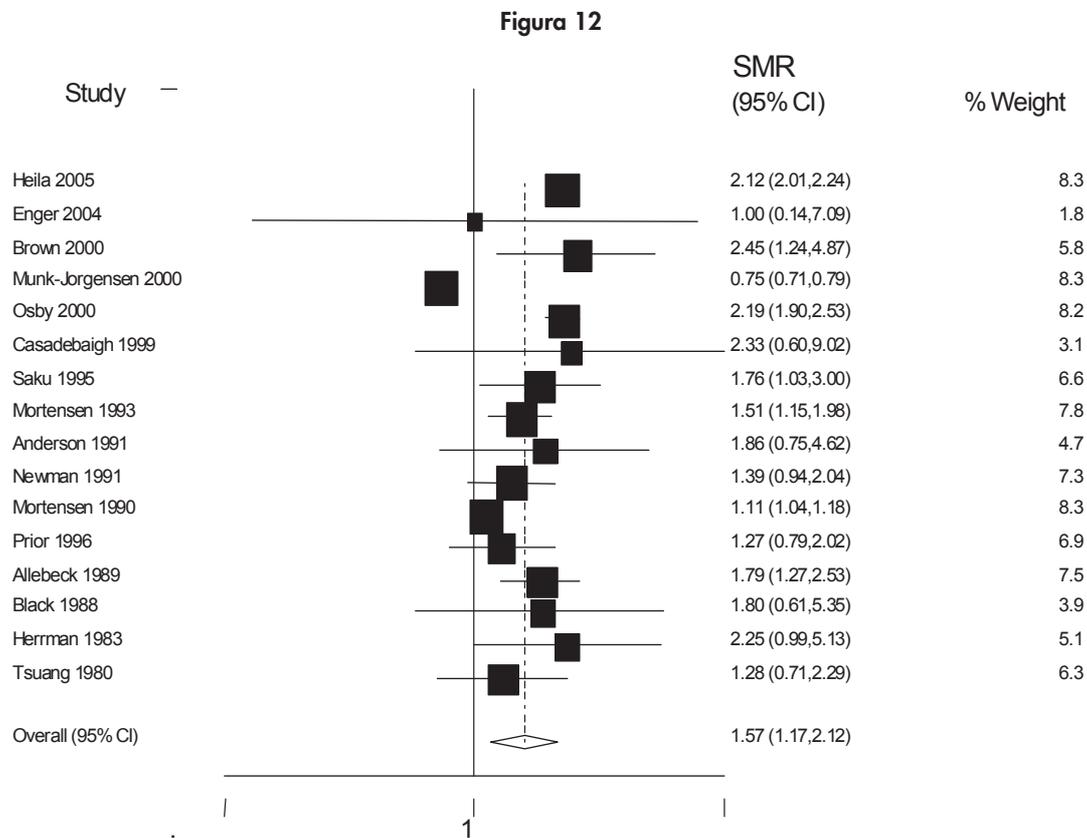


Los resultados diferenciados para hombres y mujeres muestran datos divergentes con tasas de mortalidad por cáncer significativamente inferiores a las de la población de comparación en hombres y significativamente superiores en mujeres.

	Nº estudios	Nº sujetos	I ²	SMR (IC 95%)
Hombres	10	17.707	0%	0,88 (0,79,0,98)
Mujeres	10	14.406	0%	1,17 (1,05,1,29)

Patología cardiovascular

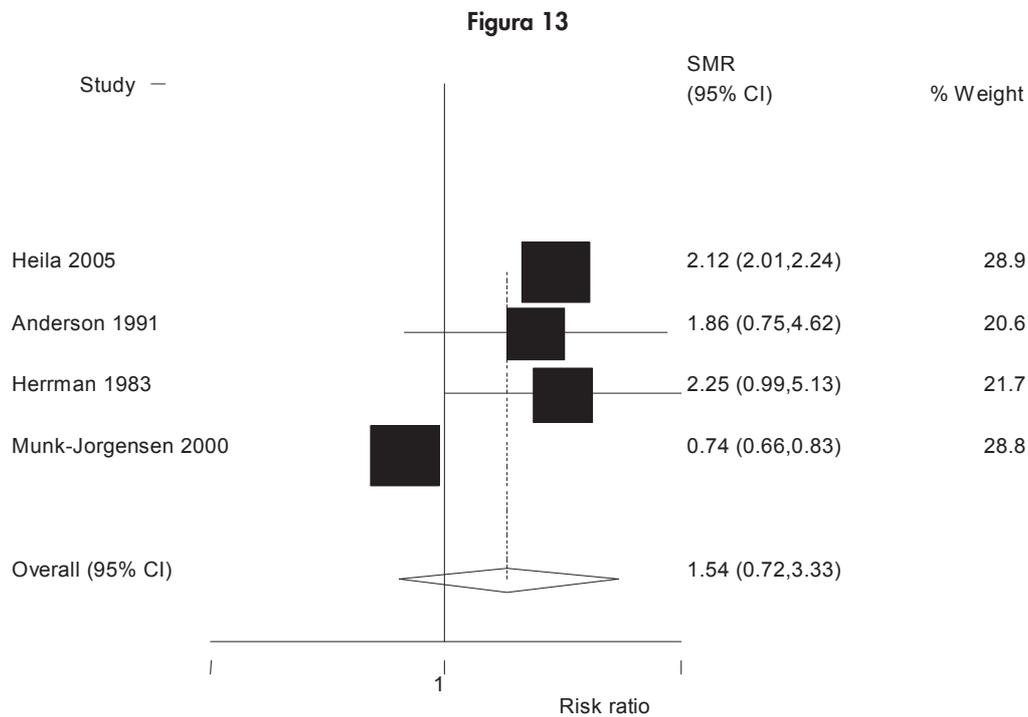
Los resultados del meta-análisis realizado con 16 estudios primarios indican que el riesgo de mortalidad por eventos cardiovasculares es significativamente mayor en los sujetos con Esquizofrenia que en la población general.



Los resultados desagregados para hombres y mujeres muestran unas tasas de mortalidad por patología cardiovascular superiores en las mujeres.

	Nº estudios	Nº sujetos	I ²	SMR (IC 95%)
Hombres	8	10.616	82,6%	1,50 (1,01,2,21)
Mujeres	8	10.073	85,3%	1,76 (1,19,2,62)

El análisis combinado de los 4 estudios con 80.030 pacientes que hacen referencia explícita a la mortalidad por Enfermedad coronaria (Figura 13) no muestra, sin embargo, diferencias significativas en la tasa de mortalidad.



Modelo de efectos aleatorios.

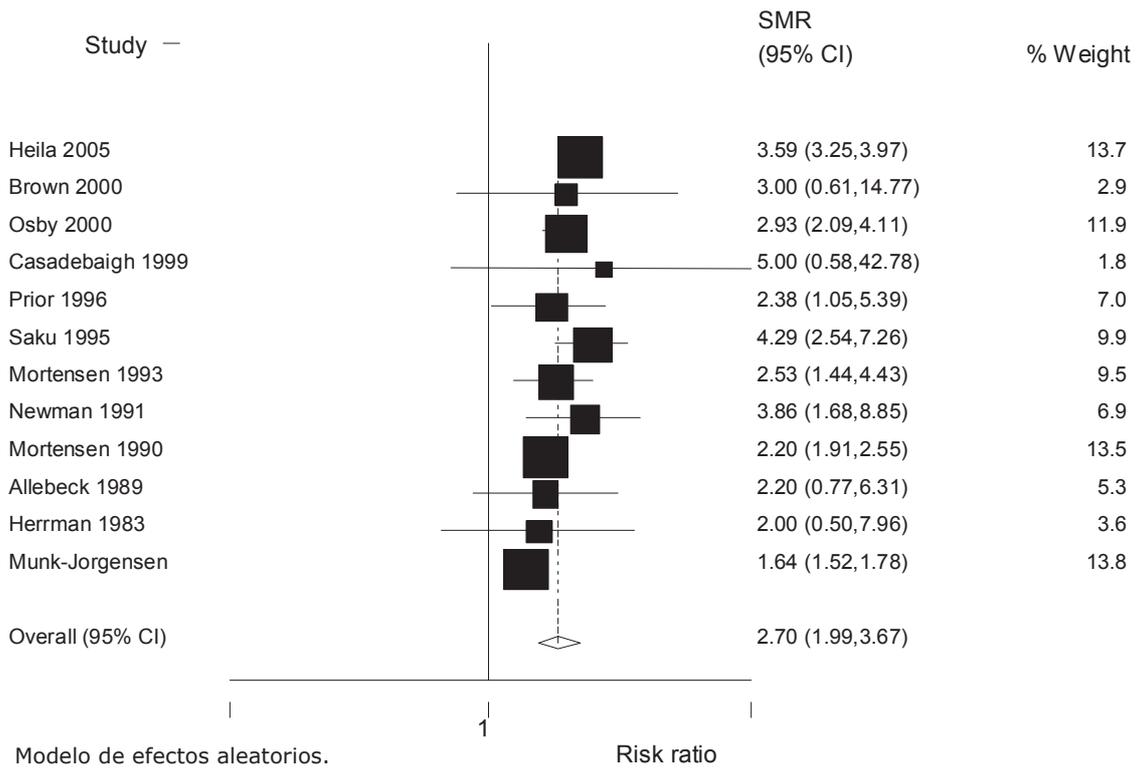
A pesar de ello, el análisis desagregado en función del sexo indica que las mujeres con Esquizofrenia muestran una tasa de muerte por eventos coronarios significativamente superior a la esperada. Debe tenerse presente, sin embargo, que se trata tan sólo de 2 estudios con un escaso número de pacientes.

	Nº estudios	Nº sujetos	I ²	SMR (IC 95%)
Hombres	2	588	0%	1,67 (0,73, 3,78)
Mujeres	2	536	0%	3,19 (1,18, 8,66)

Patología Respiratoria

Todos los estudios incluidos con un total de 114.606 pacientes, muestran un riesgo de muerte por esta patología muy superior a la esperada en función de los datos de la población general.

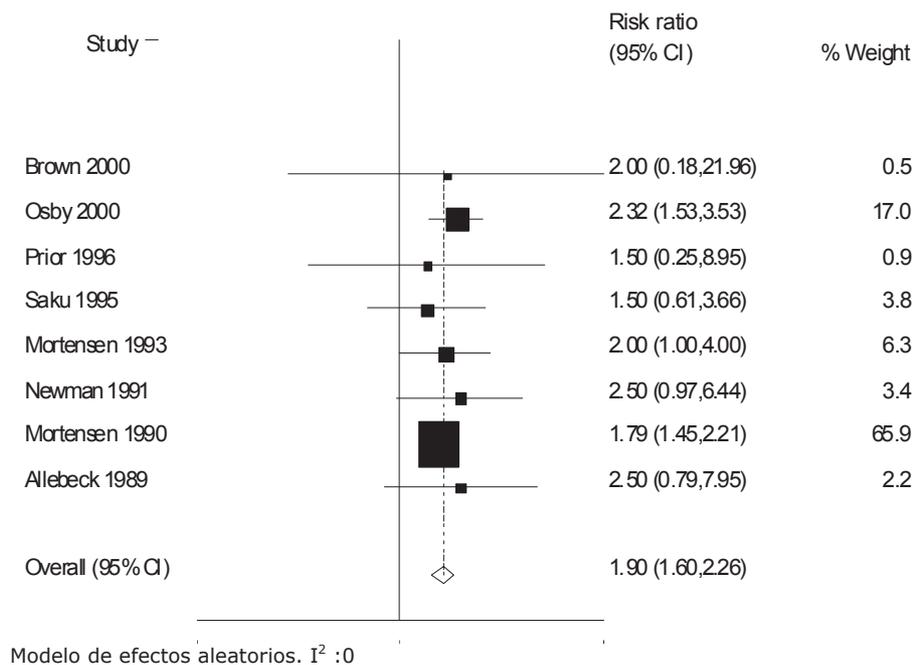
Figura 14



Patología Digestiva

Aunque la magnitud del efecto varía entre los estudios, el análisis combinado de los ocho que, con 31.288 pacientes, proporcionan datos muestra una tasa de mortalidad observada significativamente superior a la esperada en los sujetos con Esquizofrenia.

Figura 15



Como muestra la tabla adjunta los resultados del meta-análisis diferenciado por género indica, con datos homogéneos, que el riesgo es aún mayor en el caso de los varones con Esquizofrenia.

	Nº estudios	Nº sujetos	I ²	SMR (IC 95%)
Hombres	7	16.638	0%	2,11 (1,64, 2,70)
Mujeres	7	13.460	0%	1,67 (1,3, 2,14)

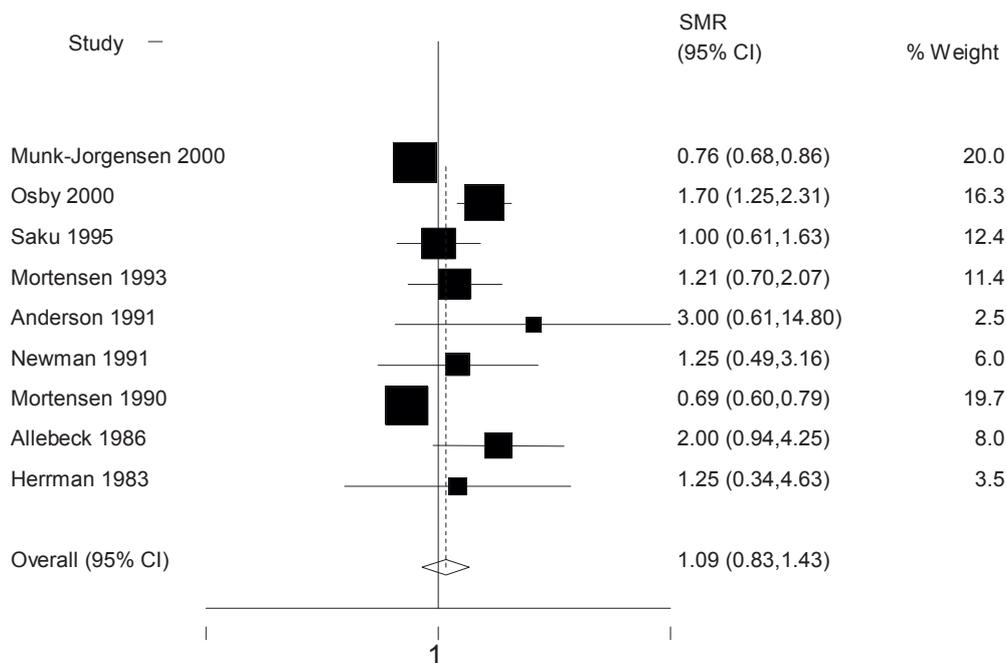
Patología del Sistema Nervioso

Los resultados del meta-análisis indican que no existen diferencias significativas en la tasa de mortalidad por patología neurológica entre la población con Esquizofrenia y la población general.

	Nº estudios	Nº sujetos	I ²	SMR (IC 95%)
Ambos sexos	5	16.437	0%	1,68 (,88, 3,2)
Hombres	3	6.264	0%	2,15 (,80, 5,7)
Mujeres	2	5.356	0%	0,98 (,31, 3,12)

En cuanto a la Enfermedad Cerebrovascular, tampoco se observa en el meta-análisis, realizado sobre 51.792 pacientes, un riesgo de muerte significativamente superior en los pacientes con Esquizofrenia.

Figura 16

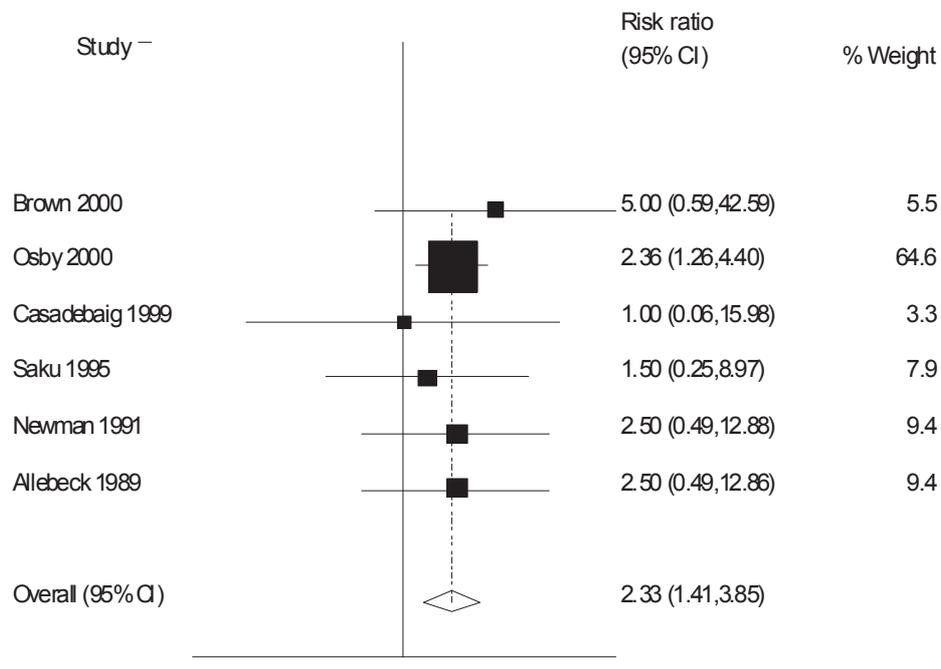


	Nº estudios	Nº sujetos	I ²	SMR (IC 95%)
Hombres	7	16.686	30,7%	,99 (,71, 1,36)
Mujeres	7	13.421	77,7%	1,19 (0,70, 2,00)

Patología Endocrina

Aunque tanto la dirección como la magnitud del efecto varían entre los estudios, el análisis combinado de los seis que, con 18.705 pacientes, proporcionan datos muestra una tasa de mortalidad observada significativamente superior a la esperada en los sujetos con Esquizofrenia.

Figura 17



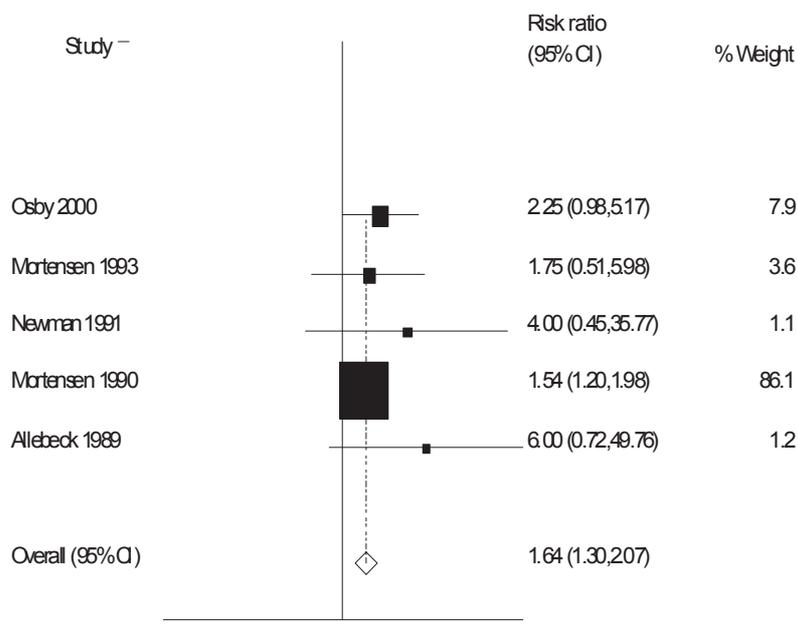
Dichas tasas se mantienen cuando se analizan los estudios que proporcionan datos relativos a hombres y mujeres.

	Nº estudios	Nº sujetos	I ²	SMR (IC 95%)
Hombres	4	7.697	0%	2,38 (1,13, 5,0)
Mujeres	4	6.348	0%	2,16 (1,02, 4,6)

Patología Urogenital

Los resultados del meta-análisis indican un mayor riesgo de muerte por causas urogenitales en los sujetos con Esquizofrenia (n=27.905). Dicho riesgo sin embargo no alcanza la significación estadística en el caso de las mujeres.

Figura 18



	Nº estudios	Nº sujetos	I ²	SMR (IC 95%)
Hombres	4	19.664	0%	1,84 (1,34, 2,53)
Mujeres	4	12.050	0%	1,36 (,96, 1,92)

EXCESO DE MORTALIDAD NATURAL POR PATOLOGÍAS ESPECÍFICAS

A diferencia de lo observado para algunas patologías en el tratamiento estadístico descrito hasta aquí, en las que los estimadores podían no resultar significativos debido a la amplitud de los intervalos de confianza, la comparación de los datos crudos de mortalidad observada y esperada, muestra diferencias notables entre las distintas patologías analizadas, como puede apreciarse en la siguiente tabla.

Sus resultados indican que la patología respiratoria, la cardiovascular y las neoplasias son las patologías físicas específicas que contribuyen de manera más importante al exceso de mortalidad por causas naturales en los sujetos con Esquizofrenia. Entre ellas destaca en primer lugar la patología respiratoria que es responsable del 42.4% del exceso de mortalidad. Aunque el número absoluto de muertes por enfermedad cardiovascular es el mayor, la relación entre las muertes observadas y las esperadas en la población general es inferior a la de los procesos respiratorios.

Exceso de mortalidad según patologías

Patología	Nº pacientes	Muertes Observadas	Muertes Esperadas	Exceso de mortalidad
Respiratoria	114.606	4.027	1.708	42,4%
Cardiovascular	118.149	8.599	6.519	38%
Cáncer	116.229	3.758	2.744	18,5%
Digestiva	31.288	367	192	3,2%
Urogenital	27.907	186	112	1,4%
Endocrina	18.705	55	22	0,6%
Sistema Nervioso	16.437	26	26	0
Cerebrovascular	51.792	1.008	1.236	-4,2%

Conclusiones

- 1) Los resultados de este estudio confirman que los sujetos con Esquizofrenia tienen un riesgo de mortalidad significativamente superior al de la población general. Este mayor riesgo afecta tanto a la mortalidad por cualquier causa como por causas naturales.
- 2) Aproximadamente el 65% del exceso de mortalidad en la Esquizofrenia se debe a causas naturales.
- 3) Aunque el exceso de mortalidad natural se observa tanto en hombres como en mujeres, parece ser superior en éstas.
- 4) El mayor riesgo de mortalidad se produce en los primeros años tras el diagnóstico de la enfermedad. Aunque el riesgo de mortalidad desciende posteriormente, siempre se mantiene superior al de la población general.
- 5) El exceso de riesgo de mortalidad por causas naturales parece haber sufrido un notable incremento en los últimos años.
- 6) Respecto a la mortalidad por patología física específica los resultados de este estudio muestran:
 - a) No se aprecian diferencias significativas en la tasa de mortalidad por cáncer entre la población con Esquizofrenia y la población general. Los resultados diferenciados para hombres y mujeres muestran datos divergentes con tasas de mortalidad por cáncer significativamente inferiores a las de la población de comparación en hombres y significativamente superiores en mujeres.
 - b) El riesgo de mortalidad por eventos cardiovasculares es significativamente mayor en los sujetos con Esquizofrenia que en la población general. Este aumento del riesgo es mayor en mujeres.
 - c) Asimismo, solamente las mujeres presentan una tasa de muerte por eventos coronarios significativamente superior a la esperada.
 - d) El riesgo de mortalidad por patología digestiva es significativamente superior a la esperada en los sujetos con Esquizofrenia. El mayor riesgo se observa en los hombres.
 - e) No existen diferencias significativas en la tasa de mortalidad por patología neurológica entre la población con Esquizofrenia y la población general.

- f) Aunque tanto la dirección como la magnitud del efecto varían entre los estudios, el análisis combinado de los que proporcionan datos muestra una tasa de mortalidad por patología endocrina significativamente mayor que la de la población general.
 - g) Los resultados del meta-análisis indican un mayor riesgo de muerte por causas urogenitales en los sujetos con Esquizofrenia. Dicho riesgo sin embargo no alcanza la significación estadística en el caso de las mujeres.
 - h) Existe una evidente ausencia de información sobre el efecto en la mortalidad de patologías como la infección por VIH, Hepatitis C y enfermedades relacionadas con la adicción a drogas.
- 7) Con independencia de la significación estadística que pueda resultar de la explotación metaanalítica de las revisiones presentadas, la comparación directa de los datos crudos de mortalidad observada y mortalidad esperada permite afirmar que la mayoría del exceso de mortalidad por causas naturales se debe a patología respiratoria (42,4%), cardiovascular (38%) y neoplásica (18,5%).

Limitaciones

- 1) En primer lugar debe destacarse una gran heterogeneidad en la literatura debida a diferencias en el diseño y características de los estudios primarios.
- 2) Existe además, una notable variabilidad en la clasificación empleada para el diagnóstico de la enfermedad.
- 3) Un notable número de estudios se basan en datos obtenidos a partir de registros que abarcan grandes intervalos temporales lo que introduce elementos de variabilidad en el conjunto de los criterios asistenciales tanto diagnósticos como terapéuticos, propios de cada etapa y que también afectan a muestras de diferente magnitud.
- 4) Puesto que la mayor parte de los estudios existentes consisten en grandes registros y bases de datos de los sistemas de salud debe tenerse en cuenta que:
 - a) La validez de los datos aportados por dichos estudios depende de la calidad, exhaustividad y validación de la información incluida lo que no siempre se describe en la publicación.
 - b) La información proporcionada por dichos estudios se ve adversamente afectada por sus limitaciones materiales: diseño retrospectivo, falta de representatividad epidemiológica, incertidumbre respecto al diagnóstico, falta de información acerca de las circunstancias de los pacientes individuales, imposibilidad de que las causas de muerte puedan analizarse individualmente y falta de ajuste por factores que puedan influir de manera relevante en el desenlace.
 - c) La información proporcionada por dichos registros o bases de datos de los sistemas de salud tiene un importante riesgo de la presencia de factores de confusión ya que, en general, no incluyen todas las características epidemiológicas, socioeconómicas, étnicas y geográficas de la población analizada

- 5) Aunque los estudios localizados reflejan datos correspondientes a 17 países, no es posible descartar la existencia de un sesgo de selección ya que más de la mitad se han realizado sólo en cinco de ellos. Además, más del 75% de los sujetos pertenecen a los estudios correspondientes a los países escandinavos.
- 6) Especialmente en los estudios que analizan la mortalidad por causas específicas existe una importante heterogeneidad en la definición de las variables resultado. Incluso en algunos estudios no se especifica la definición del evento estudiado.
- 7) El número de estudios que han podido ser incluidos en el meta-análisis se ha visto reducido por la inadecuada presentación de los métodos y resultados en un notable número de ellos.

ANÁLISIS DEL REGISTRO NACIONAL DE ALTAS HOSPITALARIAS

INTRODUCCIÓN

La vulnerabilidad de los sujetos con Esquizofrenia a ciertas patologías médicas es un tema reiteradamente señalado en la literatura (Koranyi 1979, Ananth 1984, Hall 1985, Harris 1988, Allebeck 1989, Jeste 1996, Makikyro 1998) y en las pasadas décadas diferentes autores han puesto de manifiesto que la comorbilidad física influye en la clínica psiquiátrica del paciente; en su respuesta a los psicofármacos; en la calidad de vida; en la utilización de los servicios sanitarios y en los costes asistenciales (Hall 1981, Goldman 1999, Marder 2004, Goff 2005) y es, en parte, causa del reconocido exceso de mortalidad en esta población (Simpson 1996, Brown 1997, Harris 1998, Neeleman 2001).

Sin embargo, y a pesar de la teórica magnitud del problema y de sus graves repercusiones tanto a nivel individual como social, la comorbilidad física en los pacientes con Esquizofrenia es un campo relativamente poco investigado desde el ámbito poblacional y no existe aún la evidencia suficiente que permita un abordaje consistente tanto en la esfera de la prevención como en la de su tratamiento y seguimiento (Jeste 1996, Makikyro 1998, Goldman 1999, Green 2003, Leucht 2007).

El objetivo de este trabajo es describir las características epidemiológicas y el impacto en la mortalidad de la patología física asociada a la Esquizofrenia en España mediante el análisis del registro nacional de altas hospitalarias.

MÉTODOS

Fuente de datos y periodo de análisis

Para realizar este estudio se ha analizado el Conjunto Mínimo de Datos (CMBD) de las altas hospitalarias del año 2004. El registro, obligatorio por ley, procede de todas las Comunidades Autónomas e incluye: información demográfica; información clínica incluyendo los diagnósticos -un diagnóstico principal y hasta doce diagnósticos adicionales- y procedimientos realizados codificados todos ellos según la CIE 9- CM; fechas de ingreso y alta; tipo de ingreso; entidad financiadora; y características y destino al alta hospitalaria.

Selección de casos y definiciones

Los casos se han seleccionado mediante la identificación de los códigos correspondientes a Esquizofrenia (295.xx) en sujetos con edad \geq a 15 años.

Comorbilidades

Para la identificación de la patología física se han utilizado los siguientes códigos específicos del CIE-9-CM: patología infecciosa (001-139); neoplasias (140-239); enfermedades endocrinas (240-279); enfermedades hematológicas (280-289); enfermedades neurológicas (320-389); enfermedades del sistema circulatorio (390-

459); enfermedades respiratorias (460-519); enfermedades del aparato digestivo (520-579); enfermedades del aparato genitourinario (580-629); complicaciones del embarazo, parto y puerperio (630-677); enfermedades de la piel y tejido subcutáneo (680-709); enfermedades del sistema osteo-mioarticular y tejido conectivo (713-739); lesiones y envenenamientos (800-999). Además, y a pesar de ser conscientes de que su codificación en el informe de alta hospitalaria puede ser escaso, en este estudio se han empleado códigos específicos para la identificación de situaciones de abuso o dependencia a drogas (códigos CIE-9CM: 304.8, 304.2, 305.9); alcohol (305.0, 303.9) y tabaco (305.1, 989.84, E869.4) dada su reconocida capacidad para general o complicar el curso de la patología física (Jeste 1996, Green 2003).

Para explorar la presencia de comorbilidades de reconocido valor pronóstico se ha empleado una versión, validada para el CIE-9, del índice de comorbilidad de Deyo-Charlson (Charlson 1987, Deyo 1992). En este estudio, dicho índice se categorizó en 4 grupos (0, 1-2, 3-4, >4) (Librero 1999).

Datos relativos a la población general

Para identificar la población española ≥ 15 años y estimar la tasa de hospitalización tanto en hombres como en mujeres se han empleado los datos del censo nacional de 2004 procedentes del Instituto Nacional de Estadística. Del Ministerio de Sanidad y Consumo se ha obtenido el número total de ingresos hospitalarios producidos en todo el territorio nacional en 2004. Además, se ha empleado la encuesta de morbilidad hospitalaria correspondiente al año 2004 y la Encuesta Nacional de Salud del año 2003 para establecer comparaciones en la prevalencia de patología física entre la población de estudio y la población general.

Análisis de datos

Se ha realizado un estudio descriptivo sobre las características demográficas, la prevalencia y gravedad de las comorbilidades físicas así como su distribución en función del sexo y diversos grupos de edad y su impacto sobre la mortalidad intrahospitalaria. Se ha estimado la prevalencia, con su correspondiente IC al 95%, de cada uno de los grupos diagnósticos del CIE-9-CM seleccionados así como de las patologías incluidas en el Índice de Charlson.

Las variables cualitativas se expresan como porcentajes o tablas de frecuencia y las variables cuantitativas como media \pm ESM; mediana y percentiles 25 y 75. Para comparar variables cuantitativas respecto a una cualitativa se ha empleado el T-test independiente o su versión no paramétrica (U M-W). Para comparar variables cualitativas entre sí, se ha empleado la χ^2 de Pearson o el test exacto de Fisher y, para demostrar tendencias entre variables ordinales, la χ^2 de Pearson de tendencia lineal. Se ha realizado una regresión logística exploratoria y una regresión lineal múltiple para identificar los factores asociados con la mortalidad intrahospitalaria y la duración de la estancia hospitalaria respectivamente. En dichos análisis se han incluido tanto factores con relevancia biológica, como la edad y el sexo, como aquellos otros que mostrasen una relación estadísticamente significativa con la evolución.

La tasa de hospitalización por 100.000 habitantes ajustada por sexo y cuartiles de edad se ha estimado a partir de los datos poblacionales del Instituto Nacional de Estadística correspondientes al año 2004.

Todos los análisis se realizaron con el paquete estadístico SPSS v. 15.0 para Windows (SPSS Inc., Chicago, IL, U.S.). Se consideró significativo un p valor $< .05$.

RESULTADOS

De las 3.951.214 hospitalizaciones registradas en individuos ≥ 15 años en el territorio nacional en el año 2004, y tras realizar diversos procesos de depuración de la base de datos administrativa se identificaron 16776 registros de pacientes con un código de Esquizofrenia.

Los casos incluidos representan el 0,42% de las hospitalizaciones en individuos ≥ 15 años en el territorio nacional en dicho año y, sobre unos datos poblacionales de 36.285.987 habitantes ≥ 15 años de edad, suponen una tasa estimada de hospitalizaciones relacionadas con la Esquizofrenia de 46.23 casos por 100.000 habitantes/año (60.37 para varones y 30.72 para mujeres).

Del total de casos, el 64% de las hospitalizaciones (n= 10 745; 29,59 casos por 100000 habitantes/año) parecen asociarse directamente a la Esquizofrenia puesto que en ellas aparece como el diagnóstico principal, mientras que en el 36% restante (n=6031; 16,63 casos por 100000 habitantes/año) la causa primaria de la hospitalización es otra patología.

La Tabla A muestra las características principales de los casos identificados.

Como puede apreciarse, la población está predominantemente constituida por hombres (65%, $p < 0.001$) y su edad media es de 43 años (p25:31; p75:53), siendo los hombres significativamente más jóvenes que las mujeres.

Tabla A. Características globales de la población y en función del sexo.

	Total	Análisis por sexo		F, p valor
		Hombres	Mujeres	
Casos	16776	10 952 (65%)	5818 (35%)	$p < .001$
Edad, años	43.5 \pm 0.12	41.2 \pm 0.14	47.9 \pm 0.2	961.2, $p < .001$
Ingreso hospital				$p = .336$
Agudo	14 699 (88%)	9625 (88%)	5069 (87%)	
Programado	2066 (12%)	1320 (12%)	745 (13%)	
Esquizofrenia en diagnóstico principal.				$p < .001$
Sí	10 745 (64%)	7209 (67%)	3532 (61%)	
No	6031 (36%)	3743 (34%)	2286 (39%)	
Nº códigos CIE-9-CM	1.22 \pm 0.1	1.20 \pm 0.013	1.26 \pm 0.019	9.3, $p = .002$
Códigos:				
0	6543 (39%)	4140 (38%)	2400 (41%)	
1	4914 (29%)	3482 (32%)	1430 (25%)	
2	2549 (15%)	1660 (15%)	889 (15%)	
3	1451 (9%)	879 (8%)	571 (10%)	
4	771 (5%)	461 (4%)	310 (5%)	
≥ 5	548 (3.3%)	330 (3%)	218 (4%)	
Nº comorbilidades IC		0.26 \pm 0.006	0.27 \pm 0.008	0, $p = .99$
Índice Charlson				
0 puntos	13 518 (81%)	8912 (82%)	4602 (79%)	
1,2 puntos	2559 (15%)	1561 (14%)	996 (17%)	
3,4 puntos	274 (2%)	183 (1.7%)	91 (1.6%)	
<4 puntos	425 (2.5%)	296 (3%)	129 (2%)	

Los datos se presentan como media \pm ESM o n° de casos (%)

La distribución por décadas de edad de la población estudiada y la correspondiente tasa poblacional se muestran en las Figuras 3 y 4 respectivamente

Figura 3

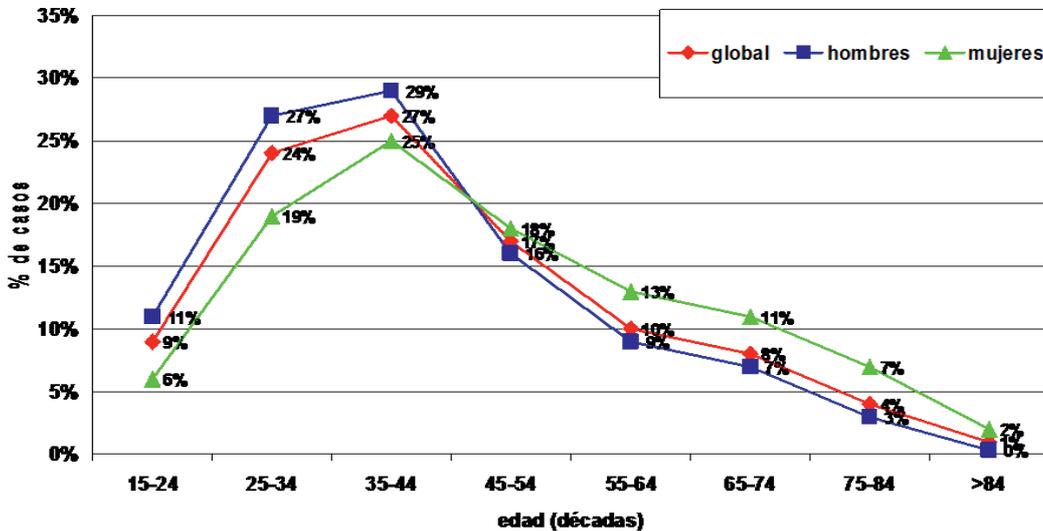
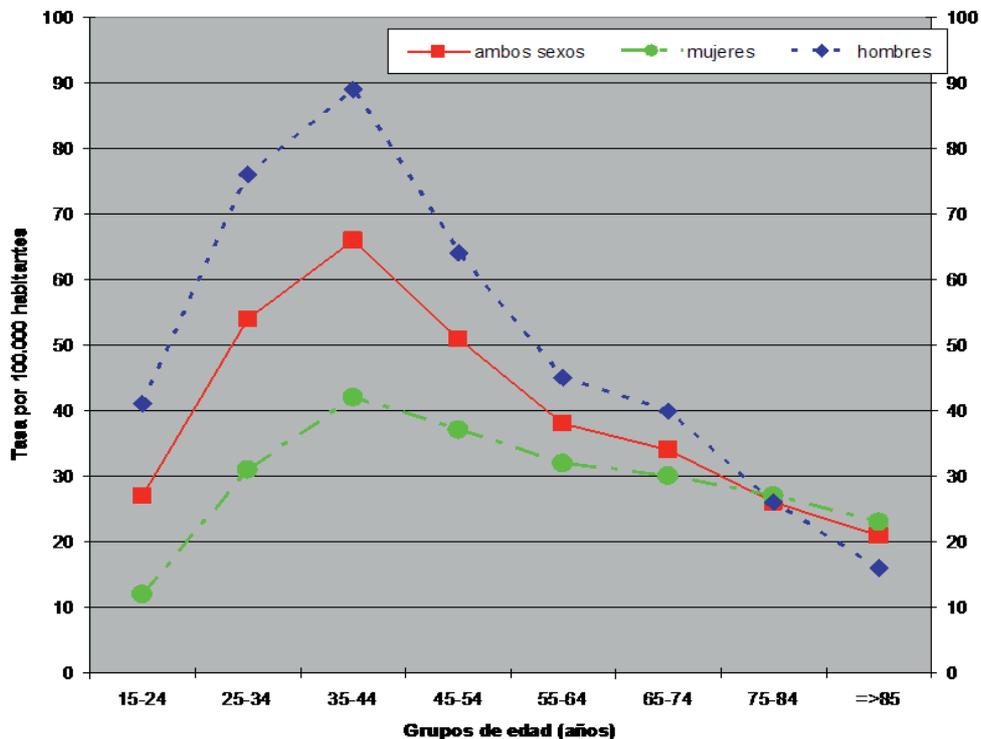


Figura 4



En el 88% de los casos el ingreso hospitalario es agudo y se produce a través de los servicios de urgencias.

El 61% de los casos tiene asociado, al menos, un código CIE-9 de patología física y un 32% tiene más de uno. El número medio de códigos es de 1.22 ± 0.1 (rango 0-8)

observándose diferencias significativas en razón del sexo con una mayor carga de códigos CIE-9 en mujeres que en hombres (Tabla A). Además, el 20% de los casos presenta, al menos, una de las comorbilidades incluidas en el índice de Charlson-Deyo, aunque en este caso no existen diferencias estadísticamente significativas entre hombres y mujeres.

La presencia de patología física es precoz (Figura 1) y de hecho aparece algún código en el 50% grupo de sujetos más jóvenes (primer cuartil, 15-31 años), y aumenta significativamente con la edad (Figuras 1 y 2). Así, a partir de los 53 años, el 20% de los casos tienen un código CIE-9, el 24% tienen dos y el 41% tres o más de tres códigos de patología física. Lo mismo sucede respecto al índice de Charlson (figura 5). Además, el incremento se observa tanto en hombres como en mujeres.

Figura 1. Códigos CIE-9 y cuartiles de edad

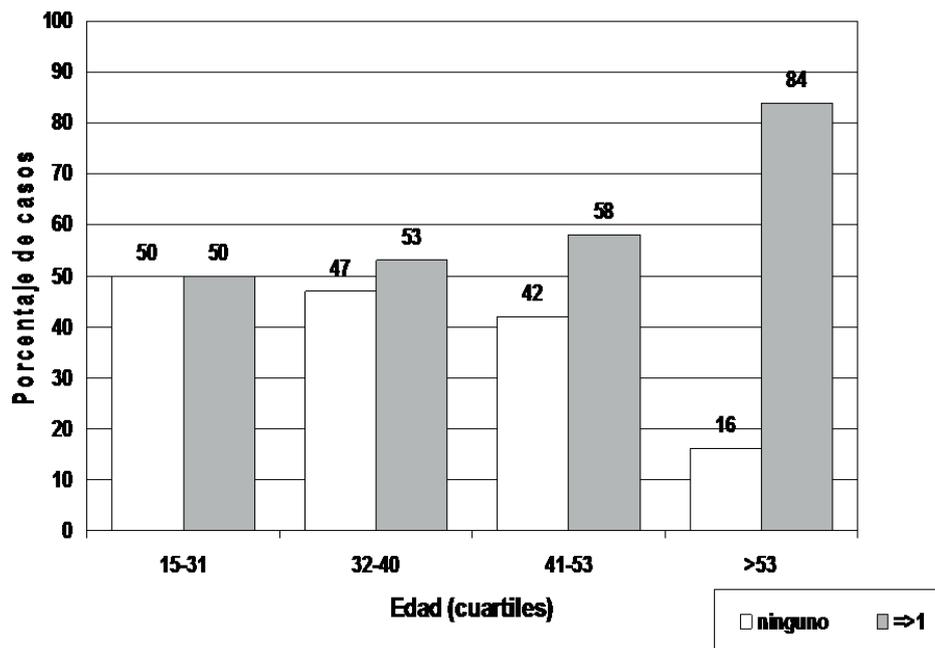


Figura 2. N° de códigos CIE-9 de patología física por cuartiles de edad

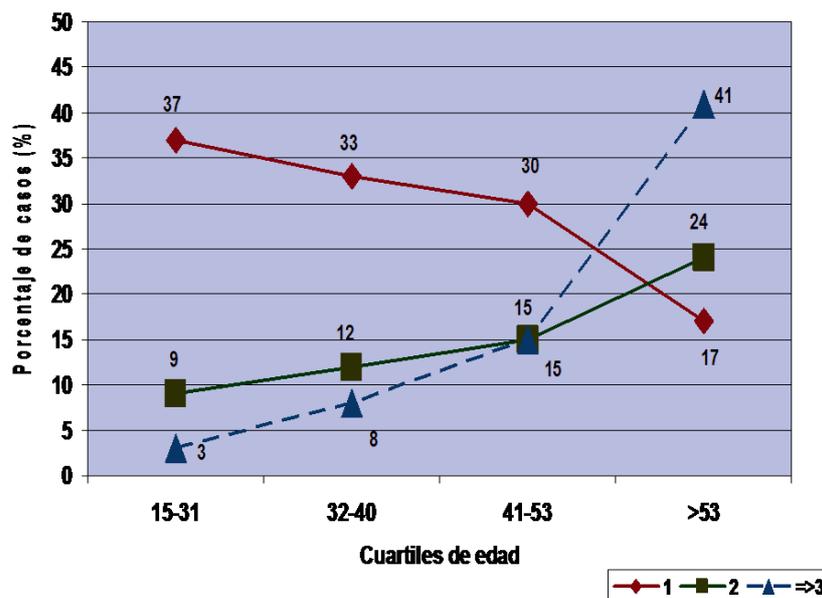
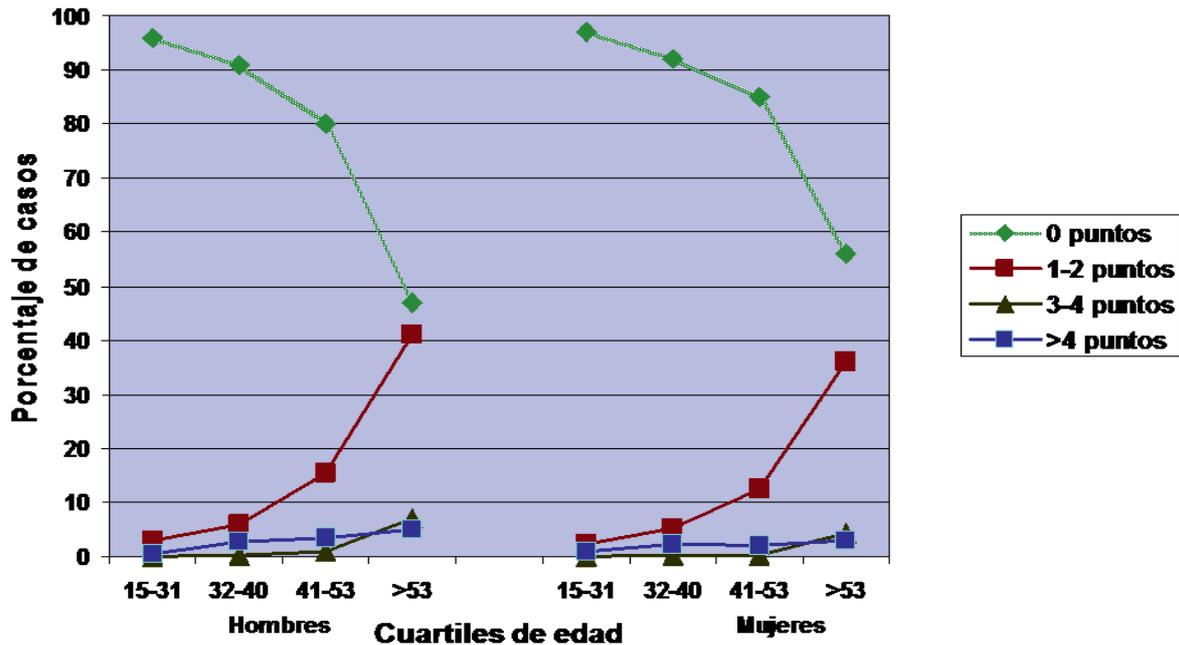


Figura 5. Edad y grado de comorbilidad según el Índice de Charlson



Respecto a problemas específicos destacan, en primer lugar, las Adicciones. Como se observa en la [Tabla B](#), alrededor de un tercio de los pacientes tiene un código de abuso de drogas, abuso o dependencia de alcohol, o tabaquismo. En la misma Tabla se exponen los casos y porcentajes de cada una de las adicciones individualizadas.

En cuanto a las patologías físicas, la más frecuente es la endocrina con una prevalencia del 16.5%. Dentro de ella, destaca la diabetes con una prevalencia del 8% en el total de la población analizada. En segundo lugar, destaca la patología circulatoria codificada en el 15% de los casos. Dentro de este grupo, en 338 casos se recoge el diagnóstico de Cardiopatía Isquémica. De ellos, 185 casos tienen un diagnóstico de Infarto de Miocardio lo que supone una prevalencia del 1.1% (IC95%: 0.94-1.26) en el total de la población analizada.

Siguiendo un orden descendente en la misma Tabla se describe la prevalencia del resto de grupos patológicos del CIE-9 entre los que destacan, con una tasa superior al 10%, la patología respiratoria, las lesiones-envenenamientos y, la patología digestiva.

El análisis de subgrupos en razón del sexo muestra diferencias significativas en algunos procesos. Así, existe una tasa significativamente mayor en hombres que en mujeres de adicciones a tabaco, alcohol y drogas; patología respiratoria crónica; patología hepática; y SIDA.

Por el contrario los hombres presentan una menor prevalencia de enfermedades endocrinas; lesiones-envenenamientos; patología del sistema nervioso; enfermedades del sistema genitourinario; enfermedades hematológicas; tumores; y enfermedades del tejido conectivo. En cuanto a la patología circulatoria aunque, en conjunto, los hombres presentan un riesgo inferior al de las mujeres, dicho riesgo es significativamente mayor en el caso de la cardiopatía isquémica y el infarto de miocardio ([Tabla B](#)).

No se observan diferencias significativas entre ambos sexos en el caso de las enfermedades digestivas, infecciosas, cutáneas, ni insuficiencia renal.

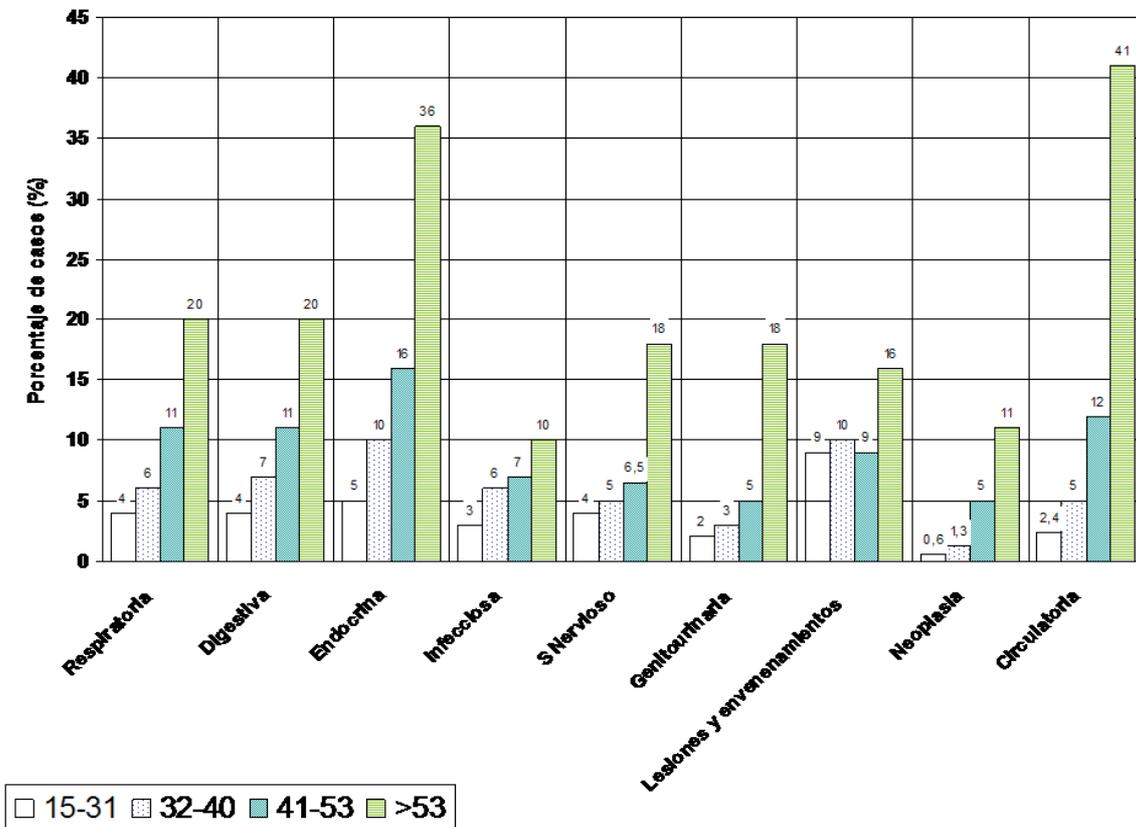
Tabla B. Frecuencia de Patologías Específicas y distribución en razón del sexo.

Patología. CIE-9-CM	Nº casos, % e (IC95%)	Frecuencia por sexo (%)		
		□	□	OR* (IC ₉₅) p-valor
Adicciones	4899, 29 (28.5-29.9)	37	15	3.28 (3.02-
Tabaco	2533, 15 (13.6-16.4)	13.8	3.9	3.56), <.001
Alcohol	1745, 10.4 (9.9-10.9)	19	5.1	3.9 (3.4-4.5), <.001
Drogas	2377, 14.2 (13.6-14.7)	18	9.9	4.35 (3.9-4.9), <.001
				1.9 (1.8-2.2), <.001
Endocrina	2772, 16.5% (15.9-17.1)	13.6	22.1	0.55 (0.51-0.6), <.001
Diabetes	1339, 8% (6.54-9.44)	6.3	11	0.57 (0.51-0.64), <.001
Circulatoria	2458, 14.7% (14.1-15.2)	13.2	17.4	0.7 (0.66-0.8), <.001
Cardiopatía isquémica	338, 2% (0.55-3.6)	2.3	1.4	1.67 (1.3-2.15), <.001
Insuficiencia cardiaca	260, 1.5% (1.36-1.74)	1.3	1.9	1.88 (1.3-2.66), .019
Respiratoria	2056, 12.3% (11.8-12.8)	12.7	11.5	1.12 (1-1.2), .022
EPOC	926, 5.5% (5.17-5.87)	6.4	3.8	1.74 (1.5-2.03), <.001
Lesiones/ /envenenamientos	1901, 11.3% (9.89-12.73)	10.6	12.7	0.82 (0.74-0.91), <.002
Digestiva	1749, 10.4% (9.96-10.9)	10.7	9.9	1.09 (1-1.2), .106
Hepática	57, 0.3% (0.25-0.43)	0.9	0.3	2.7 (1.65-4.42), <.001
Sistema Nervioso	1401, 8.4% (7.9-8.8)	7.8	9.4	0.8 (0.73-0.91), <.001
Enf Cerebrovascular	257, 1.5% (1.35-1.72)	1.2	2.2	0.54 (0.42-0.7), <.001
Demencia	130, 0.8% (0.64-0.91)	0.5	1.3	0.36 (0.26-0.52), <.001
Genitourinaria	1168, 7% (6.6-7.4)	5.6	9.5	0.57 (0.5-0.64), <.001
Insuficiencia Renal	172, 1% (0.87-1.18)	1	1.1	0.87 (0.64-1.2), .39
Infecciosa	1095, 6.5% (6.2-6.9)	6.9	6.9	1 (0.88-1.14), .99
Sida	190, 1.1% (0.97-1.29)	1.3	0.8	1.7 (1.23-2.4), <.001
Neoplasias	746, 4.4% (4.1-4.8)	3.8	5.7	0.65 (0.56-0.75), <.001
Hematológica	724, 4.3% (4.0-4.3)	3.5	5.9	0.57 (0.49-0.66), <.001
Piel y tejido subcutáneo	540, 3.2% (2.9-3.5)	3.1	3.4	0.9 (0.75-1.08), .245
Conectivo y musculoesquelético	552, 3.3% (3.0-3.6)	2.6	4.5	0.65 (0.56-0.75), <.001
Complicaciones embarazo, parto**	113, 1.94% (1.6-2.3)			

* Comparación entre hombres y mujeres, OR para hombres frente a mujeres. **se incluyen sólo las mujeres

La **Figura 6** muestra la distribución de las patologías físicas más representativas en relación a la edad agrupada en cuartiles. En ella se observa cómo la prevalencia de todos los grupos aumenta con la edad alcanzando al 40% de la población mayor de 53 años en el caso de la patología endocrina y circulatoria.

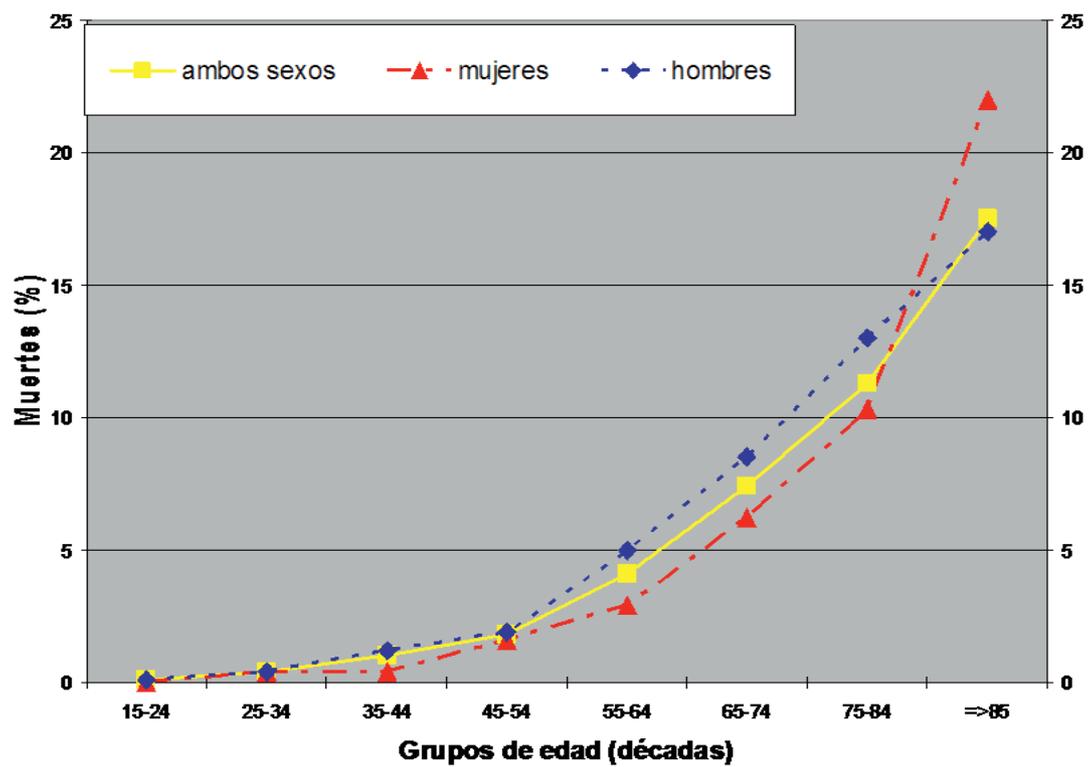
Figura 6: Distribución de patologías específicas según cuartiles de edad



Del total de casos analizados, el 88% (n=14701) fue dado de alta a su domicilio; el 6% (n=1036) se trasladó a otro centro hospitalario; el 2% (n=356) a un centro socio-sanitario; y se produjeron 387 muertes, lo que supone una tasa de mortalidad hospitalaria del 2,3%. La mortalidad fue algo superior en mujeres que en hombres (2,6% vs. 2,1%) aunque las diferencias no alcanzan la significación estadística (OR: 1,22 (IC95%:0,99-1,50), p=0,058). La edad media de los fallecidos es de 63 años (p25:52; p75:76).

El número y distribución de las muertes por edad y sexo se muestra en la **Figura 7**. Tanto en hombres (χ^2 asociación lineal por lineal: 358,481; p<0,001) como en mujeres (χ^2 asociación lineal por lineal: 234,321; p<0,001) se observan diferencias estadísticamente significativas en razón de la edad, con un aumento progresivo de la mortalidad a partir de la década de los 35-44 años.

Figura 7. Mortalidad por grupos de edad y sexo



Para explorar los factores asociados a la mortalidad se realizó un análisis de regresión logística exploratorio en el que además del sexo y la edad agrupada en cuartiles se incluyeron los bloques diagnósticos del CIE-9 y el Índice de Charlson categorizado. El resultado final del análisis multivariante y los factores significativamente asociados a la mortalidad hospitalaria se muestran en la [Tabla C](#).

Tabla C. Regresión Logística. Factores relacionados con la mortalidad hospitalaria

		Exp (B) (IC95% Exp B), p valor
Sexo	Hombre	Grupo de referencia 1.018 (0.81-1.27); .87
	Mujer	
Rango de edad (cuartiles)	15-31 años	Grupo de referencia
	32-40 años	1.49 (0.76-2.94); .246
	41-53 años	2.67 (1.45-4.91); .002
	>53 años	6.14 (3.40-11.06); <.001
Categorías diagnósticas CIE-9-CM	Patología respiratoria	3.54 (2.8-4.48); <.001
	Patología tumoral	2.17 (1.52-3.11); <.001
	Patología circulatoria	2.16 (1.70-2.75); <.001
	Patología infecciosa	1.80 (1.36-2.38); <.001
	Patología Digestiva	1.77 (1.39-2.26); <.001
	Lesiones/envenenamientos Sistema Nervioso	1.57 (1.19-2.07); <.001 1.45 (1.1-1.89); .007
Índice de Charlson	0 puntos	Grupo de referencia
	1-2 puntos	1.33 (1.01-1.76); .045
	3-4 puntos	1.76 (1.21-2.78); .01
	>4 puntos	3.55 (2.29-5.52); <.001

Respecto a la estancia hospitalaria, en conjunto, los casos analizados suman 305285 días de hospitalización. La **Tabla D** muestra la duración de la estancia hospitalaria en los diferentes grupos analizados así como los resultados del análisis multivariante sobre los factores asociados con la misma. Como se observa en dicha tabla, tanto una mayor edad como la presencia de patología física se asocian significativamente a una menor estancia hospitalaria.

Tabla D. Factores relacionados con la estancia hospitalaria

	Casos (n)	Mediana (p25,p75)	Media ± ES	Total días	Coefficiente estandarizado Beta; p valor
Total	16776	13 (7, 22)	18.2±0.19	305 285	
Sexo					
Hombre	10952	12 (7,22)	18.18±0.25	199 132	0.011; .16
Mujer	5818	13 (7,22)	18.23±0.27	106 082	
Rango de edad					-0.038; .001
15-31	4212	14 (7,24)	19.7±0.40	83 060	
32-40	4186	13 (7,22)	18.7±0.43	78 303	
41-53	4289	13 (7,22)	18.4±0.35	79 000	
>53 años	4089	11 (6,19)	16± 0.31	64 922	
Código CIE-9 Patología Física					
Sí	10233	10 (5,19)	15.8±0.23	162 218	-0.057; <.001
No	6543	14 (7,23)	19.3±0.32	126 297	
Códigos específicos					
Patol. Respiratoria	2056	9	14.3±0.43	29426	-0.028; .001
Patol. Circulatoria	2458	9	14±0.44	34808	-0.029; .005
Patología Digestiva	1749	8	14.3±0.49	24969	-0.035;.001
Patol. Infecciosa	1095	12	21±0.89	22901	0.051;<.001
Patol. Hematológica	724	12	18±0.81	13 054	0.018;.028
Patología Cutánea	540	14	23±1.4	12 217	0.039;<.001
Índice Charlson					
0 puntos	13518	13 (7,23)	18.8±0.21	253750	-0.024; .019
1-2 puntos	2559	10 (6,18)	16±0.53	40589	
3-4 puntos	274	9 (6,16)	12.7±0.72	3491	
>4 puntos	425	11 (6,21)	16.54±1.3	7455	

DISCUSIÓN

Este estudio es hasta lo que sabemos uno de los primeros que analiza las características epidemiológicas y el impacto de la patología física desde un punto de vista poblacional e incluyendo todos los grupos de enfermedades físicas del CIE-9, y sus resultados indican que la Esquizofrenia se asocia a una importante carga de patología física. A ello añade la demostración de que dicha carga aparece precozmente y que tiene un notable impacto en la mortalidad.

Más de la mitad de los casos de esta joven población, la edad media es de 43 años y el 75% son menores de 54 años, tiene asociada al menos una patología física recogida en el sistema de códigos CIE-9CM y, más de un tercio tienen dos o más códigos. Asimismo un 20% de los sujetos tiene al menos una comorbilidad de reconocida significación clínica y capacidad pronóstica como se desprende del análisis del índice de Charlson.

Nuestros resultados muestran una elevada prevalencia de la patología endocrina y específicamente de diabetes con tasas que son claramente superiores a las observadas en la población general española el mismo año de estudio (5.02% total, 5.29% en mujeres; 4.73 en hombres) y que en el caso de las mujeres, las duplican. La prevalencia de patología circulatoria alcanza el 15% de los casos. En línea similar se observa una elevada tasa de enfermedad pulmonar. Resulta, sin embargo, especialmente llamativa la ausencia de diferencias notorias frente a la población general respecto a la frecuencia de EPOC (5.33% en la población general española) o de cardiopatía isquémica (total 2.39%, hombres 3.2, mujeres 1.62%), a pesar de la elevada prevalencia de reconocidos factores de riesgo como la diabetes y el tabaquismo.

En cuanto a este, nuestros datos confirman que los sujetos con Esquizofrenia presentan una mayor tasa de abuso o dependencia a tabaco que la población general española de acuerdo a los datos procedentes de la Encuesta Nacional de Salud. Lo mismo sucede con el alcohol. Por otro lado y respecto al consumo de drogas, nuestros datos concuerdan con los recientemente publicados por Ringen et al (Ringen 2008) donde se reseña una prevalencia del 15% en sujetos con patología psicótica.

Respecto al SIDA los datos obtenidos en este estudio indican una prevalencia notablemente superior a la detectada en la población general en nuestro país, 1.61 por 1000 habitantes, en 2003 según datos del registro nacional del SIDA actualizado a 31 de diciembre (Bermúdez 2004). Coincidiendo con los resultados del estudio previo también el mayor porcentaje de casos se observa entre los 25 y 44 años.

Nuestro análisis pone de manifiesto que la comorbilidad física en la Esquizofrenia aparece precozmente y sufre un notable incremento con la edad. Así, ya el 50% de los sujetos entre 15 y 31 años presenta un código diagnóstico CIE-9 de patología física y este porcentaje sube al 84% en los sujetos con edad superior a los 53 años. La severidad de las comorbilidades muestra el mismo patrón de precocidad y aumento con la edad pues, como indican los resultados de este estudio, ya un tercio de los sujetos con edad entre 15 y 53 años y el 50% de edad superior a 53 años, tienen codificado en su registro hospitalario al menos uno de los diagnósticos de significado pronóstico recogidos en el Índice de Charlson-Deyo. Igualmente existe un incremento en la prevalencia de las patologías más frecuentes y, especialmente, las endocrinas y circulatorias que aparecen registradas en el 40% de los casos con más de 53 años.

Respecto al género y aunque estudios recientes han observado que no hay diferencias en la prevalencia de la enfermedad (Saha 2005), la mayor frecuencia de hospitalizaciones en varones y su significativa juventud concuerdan con datos de estudios previos que indican una mayor incidencia (McGrath 2004) y gravedad del curso de la enfermedad en este grupo (Leung 2000). Sin embargo, nuestros datos indican una mayor carga de patología física en las mujeres, si bien no hemos observado diferencias estadísticamente significativas en cuanto a la severidad de las comorbilidades según el índice de Charlson-Deyo ni en la mortalidad.

En cuanto a esta, nuestros datos ponen de manifiesto un evidente impacto de la patología física. Los resultados del análisis multivariante indican que la puntuación en el Índice de Charlson-Deyo así como la presencia de ciertos grupos diagnósticos de enfermedad física (respiratoria, circulatoria, tumoral, infecciosa, digestiva y lesiones envenenamientos), elevan significativamente el riesgo de muerte durante la hospitalización de los pacientes con Esquizofrenia. Junto a esto, la clara interacción observada entre la severidad de las comorbilidades físicas y la edad, determina que

estos pacientes deban ser objeto, ya a partir de los 30 años, de especial vigilancia y monitorización para detectar la presencia de comorbilidades físicas, al menos, de las más prevalentes.

La coexistencia de patología física en la Esquizofrenia ha sido estudiado por diferentes autores. Sin embargo tales estudios suelen limitarse al análisis de signos y síntomas subjetivos (Dixon 1999, Chawastiak 2006), al estudio de patologías específicas (Cournos 2005, Kisely 2007) o se realizan en un único centro o área geográfica (Carney 2006) siendo muy escasos los que analizan este problema con una base poblacional e incluyen además diferentes patologías definidas de forma objetiva según el sistema internacional de clasificación de enfermedades. A pesar de esta limitación, que dificulta la posibilidad de comparación, la prevalencia de patología física coincide en general con los resultados de estudios previos (Carney 2006). En este sentido, es probable que también sean similares los factores que, relacionados con el estilo de vida, el efecto adverso de las medicaciones o el nivel socioeconómico (Leucht 2007), intervengan en el desarrollo de esa alta tasa de comorbilidades o exacerben el problema, si bien el diseño de nuestro estudio no nos permite identificar su influencia. En cualquier caso, las patologías con mayor prevalencia en nuestra población parecen susceptibles de medidas de prevención primaria y secundaria así como de detección, monitorización y control precoces mediante la puesta en marcha de programas similares a los existentes para la población general. Asimismo, los resultados de nuestro estudio parecen indicar de manera indudable que el tratamiento activo de las comorbilidades físicas constituyen una necesidad urgente en la atención sanitaria esta población.

CONCLUSIONES

El análisis epidemiológico del registro nacional de altas hospitalarias indica que en nuestro país la Esquizofrenia se asocia precozmente a una importante carga de comorbilidades físicas que se correlacionan significativamente con la mortalidad. Estos datos deben ser tenidos en cuenta para establecer programas preventivos y terapéuticos que reduzcan su prevalencia y negativo impacto en esta población.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. AGÈNCIA D'AVUACIÓ DE TECNOLOGIA I RECERCA MEDIQUES (AATRM). Guía de práctica clínica para la atención al paciente con esquizofrenia. GPC01/2003.
2. ALTER M.J., KRUSZON-MORAN D., NAINAN O.V. ET AL. *The prevalence of hepatitis C virus infection in the United States, 1988 through 1994*. New England J Med 1999;341:556-62.
3. ALLEBECK P., WISTEDT B. *Mortality in Schizophrenia*. Arch Gen Psychiatry 1986; 43:650-53
4. ALLEBECK P. *Schizophrenia: a life-shortening disease*. Schizophr Bull. 1989;15:81-89.
5. AMADDEO F., BISOFFI G., BONIZZATO P. ET AL. *Mortality among patients with psychiatric illness a ten-year case register study in an area with a community-based system of care*. British Journal of Psychiatry 1995; 166:783-88
6. AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION (APA). *Practice guideline for the treatment of patients with schizophrenia*. Am J Psychiatry 1997; 154 (4 Suppl):1-63.
7. ANANTH J., ENGELSMANN F. *Relationship between schizophrenia and psychosomatic illness: a review*. Neuropsychobiology 1984;12: 138-41.
8. ANANTH J., ENGELSMANN F. *Relationship between schizophrenia and psychosomatic illness: a review*. Neuropsychobiology 1984;12:138-141.
9. ANDERSON C., CONNELLY J., JOHNSTONE E.C., OWENS G.C. *Disabilities and circumstances of schizophrenic patients- a follow up study: Cause of Death*. Br J Psychiatry 1991;159 (S 13):30-33.
10. AYUSO-MATEOS J.L., MONTANES F., LASTRA I. ET AL. *HIV infection in psychiatric patients: an unlinked anonymous study*. Br J Psychiatry. 1997;170:181-85.
11. BABIDGE N.C., BUHRICH N., BUTLER T. *Mortality among homeless people with schizophrenia in Sydney, Australia: a 10-year follow-up*. Acta Psychiatr Scand 2001; 103:105-10.
12. BASU R., BRAR J.S., CHENGAPPA K.N. ET AL. *The prevalence of the metabolic syndrome in patients with schizoaffective disorder-bipolar subtype*. Bipolar Disord 2004; 6(4):314-318.
13. BAXTER D.N. *The mortality experience of individuals on the Salford Psychiatric Case Register. I. All-cause mortality*. Br J Psychiatry 1996;168:772-79.
14. BERMÚDEZ M.P., TEVA I. *Situación actual del SIDA en España: análisis de las diferencias entre comunidades autónomas*. Int J Clin Health Psicol. 2004;4:553-570.
15. BLACK D.W. *Mortality in schizophrenia: The Iowa record-linkage study*. Psychosomatics 1988; 29:55-60.
16. BLANK M.B., MANDELL D.S., AIKEN L., HADLEY T.R. *Co-occurrence of HIV and serious mental illness among medicaid recipients*. Psychiatric Services 2002;53:868-73.
17. BRALET M.C., YON V., LOAS G., NOISETTE C. *Cause of mortality in schizophrenic patients: prospective study of years of a cohort of 150 chronic schizophrenic patients*. Encephale 2000;26(6). [Abstract]
18. BROWN S., INSKIP H., BARRACLOUGH B. *Causes of the excess mortality of schizophrenia*. Br J Psychiatry 2000;177:212-217.
19. BROWN S. *Excess mortality of schizophrenia. A meta-analysis*. Br J Psychiatry. 1997;171:502-508.
20. BUSE J.B., CAVAZZONI P., HORNBUCKLE K., HUTCHINS D. ET AL. *A retrospective cohort study of diabetes mellitus and antipsychotic treatment in the United States*. J Clin Epidemiol 2003; 56(2):164-170.
21. BUSHE C., HOLT R. *Prevalence of diabetes and impaired glucose tolerance in patients with schizophrenia*. Br J Psychiatry Suppl 2004; 47:S67-S71.
22. BUTTERFIELD M.I., BOSWORTH H.B., MEADOR K.G. ET AL. *Gender differences in Hepatitis C infection and risks among persons with severe mental illness*. Psychiatric Services 2003; 54: 848-53.
23. CALIGIURI M.P., LOHR J.B., PANTON D., HARRIS M.J. *Extrapyramidal motor abnormalities associated with late-life psychosis*. Schizophr Bull. 1993;19:747-54.

24. CALIGIURI M.P., LOHR J.B. *A disturbance in the control of muscle force in neuroleptic-naive schizophrenic patients*. Biol Psychiatry 1994 Jan 15;35 (2):104-11.
25. CANTWELL R. *Substance use and schizophrenia: effects on symptoms, social functioning and service use*. Br J Psychiatry 2003;182:324-29.
26. CARLSON C., HORNBUCKLE K., DELISLE F. ET AL. *Diabetes mellitus and antipsychotic treatment in the United Kingdom*. Eur Neuropsychopharmacol 2006; 16(5):366-375.
27. CARNEY C.P., JONES L., WOOLSON R.F. *Medical comorbidity in women and men with schizophrenia: a population-based controlled study*. J Gen Intern Med 2006;21:1133-1137
28. CASADEBAIG F., PHILIPPE A. *Mortality among schizophrenic patients. 3 years follow-up of a cohort*. Encephale 1999; 25:329-37.
29. CIOMPI L., MEDVECKA J. [*Comparative study of long-term mortality in the mentally ill*]. Schweiz Arch Neurol Neurochir Psychiatr 1976;118:111-35.
30. COHEN D., DEKKER J.J., PEEN J., GISPEN-DE WIED C.C. *Prevalence of diabetes mellitus in chronic schizophrenic inpatients in relation to long-term antipsychotic treatment*. Eur Neuropsychopharmacol 2006; 16(3):187-194.
31. COHEN M., DEMBLING B., SCHORLING J. *The association between schizophrenia and cancer: a population-based mortality study*. Schizophr Res 2002; 57(2-3):139-46.
32. COHN T., PRUD'HOMME D., STREINER D. ET AL. *Characterizing coronary heart disease risk in chronic schizophrenia: high prevalence of the metabolic syndrome*. Can J Psychiatry 2004; 49(11):753-760.
33. CORTESE L., CALIGIURI M.P., MALLA A.K. ET AL. *Relationship of neuromotor disturbances to psychosis symptoms in first-episode neuroleptic-naive schizophrenia patients*. Schizophr Res. 2005;75:65-75.
34. COURNOS F., EMPFIELD M., HORWATH E. ET AL. *HIV seroprevalence among patients admitted to two psychiatric hospitals*. Am J Psychiatry. 1991 Sep;148(9):1225-30.
35. COURNOS F., GUIDO J.R., COOMARASWAMY S. ET AL. *Sexual activity and risk of HIV infection among patients with schizophrenia*. Am J Psychiatry. 1994;151:228-32.
36. COURNOS F., HORWATH E., GUIDO J.R. ET AL. *HIV-1 infection at two public psychiatric hospitals in New York City*. AIDS Care. 1994;6:443-52.
37. COURNOS F., MCKINNON K., SULLIVAN G. *Schizophrenia and comorbid human immunodeficiency virus or hepatitis C virus*. J Clin Psychiatry 2005;66 (suppl 6):27-33
38. CURKENDALL S.M., MO J., GLASSER D.B. ET AL. *Cardiovascular disease in patients with schizophrenia in Saskatchewan, Canada*. J Clin Psychiatry 2004; 65(5):715-720.
39. CHAFETZ L., WHITE M.C., COLLINS-BRIDE G., NICKENS J. *The poor general health of the severely mentally ill: impact of schizophrenic diagnosis*. Community Ment Health J. 2005;41:169-84.
40. CHAFETZ L., WHITE M.C., COLLINS-BRIDE G., NICKENS J. *The poor general health of the severely mentally ill: impact of schizophrenic diagnosis*. Community Ment Health J. 2005;41:169-84.
41. CHARLSON, M.E., POMPEI, P., ALES, S. ET AL. *A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation*. J Chron Dis. 1987;40:373-383.
42. CHATTERJEE A., CHAKOS M., KOREEN A. ET AL. *Prevalence and clinical correlates of extrapyramidal signs and spontaneous dyskinesia in never-medicated schizophrenic patients*. Am J Psychiatry. 1995;152:1724-29.
43. CHEN W.J., HUANG Y.J., YEH L.L. ET AL. *Excess mortality of psychiatric inpatients in Taiwan Psychiatry Res*. 1996;62:239-50.
44. CHORFI M., MOUSSAOUI D. [*Never treated schizophrenic patients have no abnormal movements such as tardive dyskinesia*] Encephale 1985;11:263-65.
45. CHWASTIAK L.A., ROSENHECK R.A., MCEVOY J.P., KEEFE R.S., SWARTZ M.S., LIEBERMAN J.A. *Interrelationships of psychiatric symptom severity, medical comorbidity, and functioning in schizophrenia*. Psychiatr Serv 2006;57:1102-1109
46. DALTON S.O., MELLEMKJAER L., THOMASSEN L. ET AL. *Risk for cancer in a cohort of patients hospitalized for schizophrenia in Denmark, 1969-1993*. Schizophr Res 2005; 75(2-3):315-24.
47. DE HERT M.A., VAN WINKEL R., VAN EYCK D. ET AL. *Prevalence of the metabolic syndrome in patients with schizophrenia treated with antipsychotic medication*. Schizophr Res 2006; 83(1):87-93.
48. DE LEON J., DADVAND M., CANUSO C. ET AL. *Schizophrenia and smoking: an epidemiological survey in a state hospital*. Am J Psychiatry 1995;152:453-55.

49. DEYO R.A., CHERKIN D.C., CIOL M.A. *Adapting a clinical comorbidity index for use with ICD-9-CM administrative databases.* J Clin Epidemiol. 1992;45:613-619.
50. DIXON L., POSTRADO L., DELAHANTY J., FISCHER P.J., LEHMAN A. *The association of medical comorbidity in schizophrenia with poor physical and mental health.* J Nerv Ment Dis 1999;187:496-502
51. DIXON L., WEIDEN P., DELAHANTY J. ET AL. *Prevalence and correlates of diabetes in national schizophrenia samples.* Schizophr Bull 2000; 26(4):903-912.
52. DRUSS B.G., BRADFORD D., ROSENHECK R.A. ET AL. *Quality of medical care and excess mortality in older patients with mental disorders.* Arch Gen Psychiatry 2001; 58: 565-72
53. EMPFIELD M., COURNOS F., MEYER I. ET AL. *HIV seroprevalence among homeless patients admitted to a psychiatric inpatient unit.* Am J Psychiatry. 1993;150:47-52.
54. ENGER C., WEATHERBY L., REYNOLDS RF ET AL. *Serious cardiovascular events and mortality among patients with schizophrenia.* J Nerv Ment Dis 2004; 192(1):19-27.
55. FENN D.S., MOUSSAOUI D., HOFFMAN W.F. ET AL. *Movements in never-medicated schizophrenics: a preliminary study.* Psychopharmacology 1996;123:206-10.
56. FENTON W.S., WYATT R.J., MCGLASHAN T.H. *Risk factors for spontaneous dyskinesia in Schizophrenia.* Arch Gen Psychiatry 1994;51: 643-50.
57. FILIK R., SIPOS A., KEHOE P.G. ET AL. *The cardiovascular and respiratory health of people with schizophrenia.* Acta Psychiatr Scand 2006;113:298-05.
58. FOLSOM D.P., MCCAHILL M., BARTELS S.J. ET AL. *Medical comorbidity and receipt of medical care by older homeless people with schizophrenia or depression.* P Services 2002;53:1456-60.
59. GERVIN M., BROWNE S., LANE A. ET AL. *Spontaneous abnormal involuntary movements in first-episode schizophrenia and schizophreniform disorder: baseline rate in a group of patients from an Irish catchment area.* Am J Psychiatry 1998;155:1202-06.
60. GIANFRANCESCO F., WHITE R., WANG R.H., NASRALLAH H.A. *Antipsychotic-induced type 2 diabetes: evidence from a large health plan database.* J Clin Psychopharmacol 2003; 23(4):328-335.
61. GOFF D.C., CATHER C., EVINS A.E. ET AL. *Medical morbidity and mortality in schizophrenia: guidelines for psychiatrists.* J Clin Psychiatry 2005; 66(2):183-194.
62. GOLDACRE M.J., KURINA L.M., WOTTON C.J. ET AL. *Schizophrenia and cancer: an epidemiological study.* Br J Psychiatry 2005; 187:334-38. Goldberg RW. *Hepatitis and HIV screening, education and treatment for adults with serious mental illness.* General Hospital Psychiatry 2004; 26:167
63. GOLDMAN L.S. *Medical illness in patients with schizophrenia.* J Clin Psychiatry. 1999;60 Suppl 21:10-15.
64. GOLDNER E.M., WARAICH P., SOMERS J.M. *Prevalence and incidence of schizophrenic disorders: a systematic review of the literature.* Can J Psychiatry 2002; 47: 833-43.
65. GRASSI L., BIANCOSINO B., RIGHI R. ET AL. *Knowledge about HIV transmission and prevention among italian patients with psychiatric disorders.* Psychiatric Services 2001;52:679-81.
66. GRASSI L., PAVANATI M., CARDELLI R. ET AL. *HIV-risk behaviour and knowledge about HIV/AIDS among patients with schizophrenia.* Psychol Med. 1999;29:171-79.
67. GREEN A.I., CANUSO C.M., BRENNER M.J., WOJCIK J.D. *Detection and management of comorbidity in patients with schizophrenia.* Psychiatr Clin North Am 2003;26:115-39.
68. GRINSHPOON A., BARCHANA M., PONIZOVSKY A. ET AL. *Cancer in schizophrenia: is the risk higher or lower?* Schizophr Res 2005; 73(2-3):333-41.
69. GULBINAT W., DUPONT A., JABLENSKY A. ET AL. *Cancer incidence of schizophrenic patients. Results of record linkage studies in three countries.* Br J Psychiatry Suppl 1992;(18):75-83.
70. GUPTA S., ANDREASEN N.C., AMDT S. ET AL. *Neurological soft signs in neuroleptic-naive and neuroleptic treated schizophrenic patients and in normal comparison subjects.* Am J Psychiatry 1995;152:191-96.
71. HALL R.C., GARDNER E.R., POPKIN M.K. ET AL. *Unrecognized physical illness prompting psychiatric admission: a prospective study.* Am J Psychiatry 1981;138:629-635.
72. HALL R.C.W., BERESFORD T.P. *Physical illness in psychiatric patients: Areas of inquiry.* Psychiatr Med. 1985;2:401-415.
73. HANSEN V., ARNESEN E., JACOBSEN B.K. *Total mortality in people admitted to a psychiatric hospital.* Br J Psychiatry 1997;170:186-90.
74. HARRIS A.E. *Physical disease and schizophrenia.* Schizophr Bull 1988;14:85-96

75. HARRIS E.C., BARRACLOUGH B. *Excess mortality of mental disorder*. Br J Psychiatry 1998; 173:11-53.
76. HEILA H., HAUKKA J., SUVISAARI J., LONNQVIST J. *Mortality among patients with schizophrenia and reduced psychiatric hospital care*. Psychol Med 2005;35:725-32.
77. HEISKANEN T., NISKANEN L., LYYTIKAINEN R. ET AL. *Metabolic syndrome in patients with schizophrenia*. J Clin Psychiatry 2003; 64(5):575-579.
78. HENDERSON D.C., CAGLIERO E., GRAY C. ET AL. *Clozapine, diabetes mellitus, weight gain, and lipid abnormalities: A five-year naturalistic study*. Am J Psychiatry 2000; 157(6):975-981.
79. HERRMAN H.E., BALDWIN J.A., CHRISTIE D. *A record-linkage study of mortality and general hospital discharge in patients diagnosed as schizophrenic*. Psychol Med 1983; 13:581-93.
80. HERTZIG M.E., BIRCH H.G. *Neurologic organization in psychiatrically disturbed adolescent girls*. Arch Gen Psychiatry 1966;15:590-98.
81. HERTZIG M.E., BIRCH H.G. *Neurologic organization in psychiatrically disturbed adolescents. A comparative consideration of sex differences*. Arch Gen Psychiatry 1968;19:528-37.
82. HIGGINS J.P.T., THOMPSON S.G., DEEKS J.J., ALTMAN D.G. *Measuring inconsistency in metaanalyses*. Br Med J 2003; 327:557-60.
83. HIMELHOCH S., LEHMAN A., KREYENBUHL J. ET AL. *Prevalence of Chronic Obstructive Pulmonary Disease Among Those With Serious Mental Illness*. Am J Psychiatry 2004;161:2317-19.
84. Instituto Nacional de Estadística. http://www.ine.es/inebmenu/mnu_salud.htm
85. JESTE D.V., GLADSSJO J.A., LINDAMER L.A., LACRO J.P. *Medical comorbidity in schizophrenia*. Schizophr Bull 1996 ;22 :413-30.
86. JOUKAMAA M., HELIOVAARA M., KNEKT P. ET AL. *Mental disorders and cause-specific mortality*. Br J Psychiatry 2001;179:498-02.
87. KALICHMAN S.C., KELLY J.A., JOHNSON J.R., BULTO M. *Factors associated with risk for HIV infection among chronic mentally ill adults*. Am J Psychiatry 1994;151:221-27.
88. KANE J., WEINHOLD, P., KINON B., WEGNER J., LEADER M. *Prevalence of abnormal movements ("spontaneous dyskinesia") in the normal elderly*. Psychopharmacol 1982; 77:105-08.
89. KISELY S., SMITH M., LAWRENCE D., COX M., CAMPBELL L.A., MAATEN S. *Inequitable access for mentally ill patients to some medically necessary procedures*. CMAJ 2007;176:779-784
90. KORANYI E.K. *Morbidity and rate of undiagnosed physical illnesses in psychiatric clinic population*. Arch Gen Psychiatry 1979;36:414-419.
91. KORO C.E., FEDDER D.O., L'ITALIEN G.J. ET AL. *Assessment of independent effect of olanzapine and risperidone on risk of diabetes among patients with schizophrenia: population based nested case-control study*. BMJ 2002; 325(7358):243.
92. KURITZKY A., MAZEH D., LEVI A. *Headache in schizophrenic patients: a controlled study*. Cephalgia 1999; 19:725-27.
93. LAMBERTI J.S., CRILLY J.F., MAHARAJ K. ET AL. *Prevalence of diabetes mellitus among outpatients with severe mental disorders receiving atypical antipsychotic drugs*. J Clin Psychiatry 2004; 65(5):702-706.
94. LASSER K., BOYD J.W., WOOLHANDLER S., HIMMELSTEIN D.U. ET AL. *Smoking and mental illness. A population-based prevalence study*. JAMA 2000;284:2606-10.
95. LAWRENCE D., HOLMAN C. *Preventable physical illness in people with mental illness*. Perth: University of Western Australia, 2001
96. LAWRENCE D., HOLMAN C.D., JABLENSKY A.V. ET AL. *Excess cancer mortality in Western Australian psychiatric patients due to higher case fatality rates*. Acta Psychiatr Scand 2000; 101(5):382-88.
97. LAWRENCE D.M., HOLMAN S., JABLENSKY A.V., *Hobbs MST. Death rate from ischaemic heart disease in Western Australian psychiatric patients 1980-1998*. British Journal of Psychiatry 2003; 182:31-36.
98. LESAGE A.L., TRAPANI V., TANSEILA M. *Excess mortality by nature causes of Italian schizophrenia patients*. Eur Arch Psychiatr Neurol Sc 1990; 239:361-65
99. LEUCHT S., BURKARD T., HENDERSON J., MAJ M., SARTORIUS N. *Physical illness and schizophrenia: a review of the literature*. Acta Psychiatr Scand 2007;116:317-333.
100. LEUNG A., CHUE P. *Sex differences in schizophrenia, a review of the literatura*. Acta Psychiatr Scand Suppl. 2000;401:3-38.

101. LIBRERO J., PEIRÓ S., ORDIÑANA R. *Chronic comorbidity and outcomes of hospital care: length of stay, mortality and readmission at 30 and 365 days*. J Clin Epidemiol. 1999;52:171-179
102. LICHT R.W., MORTENSEN P.B., GOULIAEV G., LUND J. *Mortality in Danish psychiatric long-stay patients, 1972-1982*. Acta Psychiatr Scand. 1993;87:336-41.
103. LICHTERMANN D., EKELUND J., PUKKALA E. ET AL. *Incidence of cancer among persons with schizophrenia and their relatives*. Arch Gen Psychiatry 2001; 58(6):573-78.
104. LINDAMER L.A., BAILEY A., HAWTHORNE W. ET AL. *Gender differences in characteristics and service use of public mental health patients with schizophrenia*. Psychiatr Serv 2003;54:1407-09.
105. LIPPER S., WERMAN, D.S. *Schizophrenia and intercurrent physical illness: a critical review of the literature 1977*;18:11-22.
106. LUND B.C., PERRY P.J., BROOKS J.M., ARNDT S. *Clozapine use in patients with schizophrenia and the risk of diabetes, hyperlipidemia, and hypertension: a claims-based approach*. Arch Gen Psychiatry 2001; 58(12):1172-1176.
107. MAKIKYRO T., KARVONEN J.T., HAKKO H. ET AL. *Comorbidity of hospital-treated psychiatric and physical disorders with special reference to schizophrenia: a 28 year follow-up of the 1966 northern Finland general population birth cohort*. Public Health. 1998;112:221-228.
108. MARDER S.R., ESSOCK S.M., MILLER A.L. ET AL. *Physical health monitoring of patients with schizophrenia*. Am J Psychiatry 2004;161:1334-1349.
109. MCCREADIE R.G., SRINIVASAN T.N., PADMAVATI R. ET AL. *Extrapyramidal symptoms in unmedicated schizophrenia*. J Psychiatr Res. 2005;39:261-66.
110. MCEVOY J.P., MEYER J.M., GOFF D.C. ET AL. *Prevalence of the metabolic syndrome in patients with schizophrenia: baseline results from the Clinical Antipsychotic Trials of Intervention Effectiveness (CATIE) schizophrenia trial and comparison with national estimates from NHANES III*. Schizophr Res 2005; 80(1):19-32.
111. MCGRATH J., SAHA S., WELHAM J., EL SAADI O., MACCAULEY C., CAHNT D. *A systematic review of the incidence of schizophrenia: The distribution of rates and the influence of sex, urbanicity, migrant status and methodology*. BMC Med. 2004;2:13
112. MCKINNON K., COURNOS F., SUGDEN R. ET AL. *The relative contributions of psychiatric symptoms and AIDS knowledge to HIV risk behaviors among people with severe mental illness*. J Clin Psychiatry. 1996;57:506-13.
113. MCQUILLAN G.M., KHARE M., KARON J.M. ET AL. *Update on the seroepidemiology of human immunodeficiency virus in the United States household population: NHANES III, 1988-1994*. Acquir Immune Defic Syndr Hum Retrovirol 1997;14:355-60.
114. Ministerio de Sanidad y Consumo. Sistema de Información Sanitaria. <http://www.msc.es/estadEstudios/estadisticas/encuestaNacional/home.htm>
115. MORGAN M.G., SCULLY P.J., YOUSSEF H.A. ET AL. *Prospective analysis of premature mortality in schizophrenia in relation to health service engagement: a 7.5-year study within an epidemiologically complete, homogeneous population in rural Ireland*. Psychiatry Res 2003;117:127-35.
116. MORTENSEN P.B., JUEL K. *Mortality and causes of death in first admitted schizophrenic patients*. Br J Psychiatry 1993;163:183-89.
117. MORTENSEN P.B., JUEL K. *Mortality and causes of death in schizophrenic patients in Denmark*. Acta Psychiatr Scand 1990; 81:372-77.
118. MORTENSEN P.B. *Neuroleptic medication and reduced risk of prostate cancer in schizophrenic patients*. Acta Psychiatr Scand 1992;85(5):390-93.
119. MUKHERJEE S., DECINA P., BOCOLA V. ET AL. *Diabetes mellitus in schizophrenic patients*. Compr Psychiatry 1996; 37(1):68-73.
120. MUNK-JORGENSEN P., MORS O., MORTENSEN P.B., EWALD H. *The schizophrenic patient in the somatic hospital*. Acta Psychiatr Scand 2000;102 (Suppl 407):96-99.
121. MUNK-JORGENSEN P., MORTENSEN P.B. *Incidence and other aspects of the epidemiology of schizophrenia in Denmark, 1971-87*. Br J Psychiatry 1992;161:489-95.
122. NABER D., PAJONK F.G., PERRO C., LOHMER B. *Human immunodeficiency virus antibody test and seroprevalence in psychiatric patients*. Acta Psychiatr Scand. 1994;89:358-61.
123. NAKAMURA Y., KOH M., MIYOSHI E. ET AL. *High prevalence of the hepatitis C virus infection among the inpatients of schizophrenia and psychoactive substance abuse in Japan*. Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry. 2004; 28:591-97.

124. NEELEMAN J. *A continuum of premature death. Meta-analysis of competing mortality in the psychosocially vulnerable.* Intern J Epidemiol. 2001;30:154-162.
125. NEWMAN S.C., BLAND R.C. *Mortality in a cohort of patients with schizophrenia: a record linkage study.* Can J Psychiatry 1991;36:239-45.
126. NICE. *Guide to the methods of Technology Appraisal. National Institute for Clinical Excellence.* April 2004; 1-40.
127. NICE. *Schizophrenia. Core interventions in the treatment and management of schizpphrenia in primary an secondary care.* Clinical Guideline N0176. December 2002. (www.nice.org.uk)
128. OKSBJERG D.S., MUNK L.T., MELLEMKJAER L. ET AL. *Schizophrenia and the risk for breast cancer.* Schizophr Res 2003; 62(1-2):89-92.
129. OLLENDORF D.A., JOYCE A.T., RUCKER M. *Rate of new-onset diabetes among patients treated with atypical or conventional antipsychotic medications for schizophrenia.* MedGenMed 2004; 6(1):5.
130. OSBY U., CORREIA N., BRANDT L. ET AL. *Mortality and causes of death in schizophrenia in Stockholm County, Sweden.* Schizophrenia Res 2000;45:21-28.
131. OSHER F.C., GOLDBERG R.W., MCNARY S.W. ET AL AND THE FIVE-SITE HEALTH AND RISK STUDY RESEARCH COMMITTEE. *Substance Abuse and the Transmission of Hepatitis C Among Persons With Severe Mental Illness.* Psychiatric Services 2003; 54: 842-47
132. OWENS D.G., JOHNSTONE E.C., FRITH C.D. *Spontaneous involuntary disorders of movement: their prevalence, severity, and distribution in chronic schizophrenics with and without treatment with neuroleptics.* Arch Gen Psychiatry 1982;39:452-61.
133. Oxford Centre for Evidence-based Medicine Levels of Evidence 2001 http://www.cebm.net/downloads/Oxford_EBM_Levels_5.rtf.
134. PALMER B.A., PANKRATZ V.S., AND BOSTWICK J.M. *The lifetime risk of suicide in schizophrenia: a reexamination.* Arch Gen Psychiatry 2005; 62: 247-53.
135. POLITI P., PICCINELLI M., KLERSY C. ET AL. *Mortality in psychiatric patients 5 to 21 years after hospital admission in Italy.* Psychol Med 2002;32:227-37.
136. PRIOR P., HASSALL C., CROSS K.W. *Causes of death associated with psychiatric illness.* J Public Health Med 1996;18:381-89.
137. PURI B.K., BARNES T.R., CHAPMAN M.J. ET AL. *Spontaneous dyskinesia in first episode schizophrenia.* J Neurol Neurosurg Psychiatry 1999;66:76-78.
138. R. WEITOF. G., GULLBERG A., ROSEN M. *Avoidable mortality among psychiatric patients.* Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol 1998;33:430-37.
139. REGIER D.A., FARMER M.E., RAE D.S. ET AL. *Comorbidity of mental disorders with alcohol and drug abuse: results from the Epidemiologic Catchment Area (ECA) study.* JAMA 1990; 264:2511-18.
140. RICE D.P. *The economic impact of schizophrenia.* J Clin Psychiatry. 1999; 60 Suppl 1:4-6.
141. RINGEN P. *Illicit drug use in patients with psychotic disorders compared with that in the general population: a cross-sectional study.* Acta Psychiatr Scand 2008;117:133-138
142. ROSENBERG S.D., GOODMAN L.A., OSHER F.C., ET AL. *Prevalence of HIV, hepatitis B, and hepatitis C in people with severe mental illness.* American Journal of Public Health 2001;91:31-37.
143. ROYLE P., WAUGH N. *Literature searching for clinical and cost-effectiveness studies used in health technology assessments reports carried out for the National Institute for Clinical Excellence appraisal system.* Health Technol Assess 2003; 7(34).
144. RYAN M.C., COLLINS P., THAKORE J.H. *Impaired fasting glucose tolerance in first-episode, drug-naive patients with schizophrenia.* Am J Psychiatry 2003; 160(2):284-289.
145. SAARI K., KOPONEN H., LAITINEN J. ET AL. *Hyperlipidemia in persons using antipsychotic medication: a general population-based birth cohort study.* J Clin Psychiatry 2004; 65(4):547-550.
146. SAHA S., CHANT D., WELHAM J., MCGRATH J. *A systematic Review of the prevalence of schizophrenia.* PLoS Medicine 2005; 2(5):e141 (DOI: 101371/journal.pmed.0020141)
147. SAKU M., TOKUDOME S., IKEDA M. ET AL. *Mortality in psychiatric patients, with a specific focus on cancer mortality associated with schizophrenia.* Int J Epidemiol 1995;24:366-72.
148. SALAZAR-FRAILE J., GÓMEZ-BENEYTO M., PÉREZ-HOYOS S., HURTADO-NAVARRO I. *Mortality among psychiatric patients referred to the mental health services in Valencia.* Soc Psych Epidemiol 1998; 33:224-29.

149. SANDERS R.D., KESHAVAN M.S., SCHOOLER N.R. *Neurological examination abnormalities in neuroleptic-naive patients with first-break schizophrenia: preliminary results.* Am J Psychiatry 1994;151:1231-33.
150. SERNYAK M.J., LESLIE D.L., ALARCON R.D. ET AL. *Association of diabetes mellitus with use of atypical neuroleptics in the treatment of schizophrenia.* Am J Psychiatry 2002; 159(4):561-566.
151. SIMPSON J.C., TSUANG M.T. *Mortality among patients with schizophrenia.* Schizophrenia Bull. 1996; 22(3):485-499.
152. SOKAL J., MESSIAS E., DICKERSON F.B. ET AL. *Comorbidity of medical illnesses among adults with serious mental illness who are receiving community psychiatric services.* J Nerv Ment Dis 2004;192:421-24.
153. SUBRAMANIAM M., CHONG S.A., PEK E. *Diabetes mellitus and impaired glucose tolerance in patients with schizophrenia.* Can J Psychiatry 2003; 48(5):345-347.
154. SUSSER E., MILLER M., VALENCIA E. ET AL. *Injection drug use and risk of HIV transmission among homeless men with mental illness.* Am J Psychiatry 1996;153:794-98.
155. *Susser E., Valencia E., Miller M. et al. Sexual behavior of homeless mentally ill men at risk for HIV.* Am J Psychiatry 1995;152:583-87.
156. TSUANG M.T., WOOLSON R.F., FLEMING J.A. *Mortality in patients with schizophrenia and manic-depression.* Br J Psychiatry 1980;136:239-42.
157. VOLAVKA J., CONVIT A., CZOBOR P. ET AL. *HIV seroprevalence and risk behaviors in psychiatric inpatients.* Psychiatry Res.1991;39:109-14.
158. WADDINGTON J.L., YOUSSEF H.A. *The life time outcome and involuntary movements of schizophrenia never treated with neuroleptic drugs.* Br J Psychiatry 1990;156:106-08.
159. WEINER B.P., MARVIT R.C. *Schizophrenia in Hawaii: analysis of cohort mortality risk in a multi-ethnic population.* Br J Psychiatry 1977;131:497-03.
160. WHO. *The global burden of disease.* Cambridge, Mass: Harvard University Press 1997.
161. WINKELMAN J.W. *Schizophrenia, obesity and obstructive sleep apnea.* J Clin Psychiatry 2001; 62:8-11.
162. WYATT R.J., ALEXANDER R.C., EGAN M.F., KIRCH D.G. *Schizophrenia, just the facts. What do we know, how well do we know it?* Schizophrenia Research 1988;1:3-18.
163. ZILBER N., SCHUFMAN N., Lerner Y. *Mortality among psychiatric patients the groups at risk.* Acta Psy Scand 1989; 79: 248-56.

ANEXO I: ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA DE LA LITERATURA

Las siguientes estrategias han sido aplicadas a la base de datos Medline. No hay límites de lenguaje.

BUSQUEDA 1 (septiembre 2005)

1. “Schizophrenia/complications”[MeSH]OR“Schizophrenia/diagnosis”[MeSH] OR “Schizophrenia/epidemiology”[MeSH] OR “Schizophrenia/mortality”[MeSH] = 21.028 refs.
2. “Diseases Category”[MeSH] = 7.316.423 refs.
3. #1 AND #2 = 10.145 refs.
4. “Schizophrenia”[MeSH] = 52.640 refs.
5. “Mental Disorders”[MeSH] AND schizophreni* [tit/abs] = 59.493 refs.
6. #4 OR #5 = 59.678 refs.
7. “Cardiovascular Diseases/mortality”[MeSH] OR “Digestive System Diseases/mortality”[MeSH] OR “Endocrine System Diseases/mortality”[MeSH] OR “Eye Diseases/mortality”[MeSH] OR “Genital Diseases, Female/mortality”[MeSH] OR“Pregnancy Complications/mortality”[MeSH] OR “Hematologic Diseases/mortality”[MeSH]OR “Lymphatic Diseases/mortality”[MeSH] OR “Immune System Diseases/mortality”[MeSH] OR “Musculoskeletal Diseases/mortality”[MeSH] OR “Neoplasms/mortality”[MeSH] OR “Nervous System Diseases/mortality”[MeSH] OR “Metabolic Diseases/mortality”[MeSH] OR “Nutrition Disorders/mortality”[MeSH] OR “Otorhinolaryngologic Diseases/mortality”[MeSH] OR “Parasitic Diseases/mortality”[MeSH] OR “Respiratory Tract Diseases/mortality”[MeSH] OR “Connective Tissue Diseases/mortality”[MeSH] OR “Skin Diseases/mortality”[MeSH] OR “Stomatognathic Diseases”[MeSH] OR “Urologic and Male Genital Diseases”[MeSH] OR “Fournier Gangrene/mortality”[MeSH] OR “Genital Diseases, Male/mortality”[MeSH] OR “Tuberculosis, Urogenital/mortality”[MeSH] OR “Urogenital Diseases/mortality”[MeSH] OR “Urologic Diseases/mortality”[MeSH] OR “Virus Diseases/mortality”[MeSH] OR “Female Genital Diseases and Pregnancy Complications”[MeSH] OR “Hemic and Lymphatic Diseases”[MeSH] OR “Nutritional and Metabolic Diseases”[MeSH] OR “Skin and Connective Tissue Diseases”[MeSH] OR “Urologic and Male Genital Diseases”[MeSH] = 2.6843707 refs.
8. “Cardiovascular Diseases/complications”[MeSH] OR “Digestive System Diseases/complications”[MeSH] OR “Endocrine System Diseases/complications”[MeSH] OR “Eye Diseases/complications”[MeSH] OR “Genital Diseases, Female/complications”[MeSH] OR “Pregnancy Complications/complications”[MeSH] OR “Hematologic Diseases/complications”[MeSH] OR “Lymphatic Diseases/complications”[MeSH] OR “Immune System Diseases/complications”[MeSH] OR “Musculoskeletal Diseases/complications”[MeSH] OR

“Neoplasms/complications”[MeSH] OR “Nervous System Diseases/complications”[MeSH] OR “Metabolic Diseases/complications”[MeSH] OR “Nutrition Disorders/complications”[MeSH] OR “Otorhinolaryngologic Diseases/complications”[MeSH] OR “Parasitic Diseases/complications”[MeSH] OR “Respiratory Tract Diseases/complications”[MeSH] OR “Connective Tissue Diseases/complications”[MeSH] OR “Skin Diseases/complications”[MeSH] OR “Stomatognathic Diseases”[MeSH] OR “Urologic and Male Genital Diseases”[MeSH] OR “Fournier Gangrene/complications”[MeSH] OR “Genital Diseases, Male/complications”[MeSH] OR “Tuberculosis, Urogenital/complications”[MeSH] OR “Urogenital Diseases/complications”[MeSH] OR “Urologic Diseases/complications”[MeSH] OR “Virus Diseases/complications”[MeSH] OR “Female Genital Diseases and Pregnancy Complications”[MeSH] OR “Hemic and Lymphatic Diseases”[MeSH] OR “Nutritional and Metabolic Diseases”[MeSH] OR “Skin and Connective Tissue Diseases”[MeSH] OR “Urologic and Male Genital Diseases”[MeSH] = 3.048.836 refs.

9. “Cardiovascular Diseases/diagnosis”[MeSH] OR “Digestive System Diseases/diagnosis”[MeSH] OR “Endocrine System Diseases/diagnosis”[MeSH] OR “Eye Diseases/diagnosis”[MeSH] OR “Genital Diseases, Female/diagnosis”[MeSH] OR “Pregnancy Complications/diagnosis”[MeSH] OR “Hematologic Diseases/diagnosis”[MeSH] OR “Lymphatic Diseases/diagnosis”[MeSH] OR “Immune System Diseases/diagnosis”[MeSH] OR “Musculoskeletal Diseases/diagnosis”[MeSH] OR “Neoplasms/diagnosis”[MeSH] OR “Nervous System Diseases/diagnosis”[MeSH] OR “Metabolic Diseases/diagnosis”[MeSH] OR “Nutrition Disorders/diagnosis”[MeSH] OR “Otorhinolaryngologic Diseases/diagnosis”[MeSH] OR “Parasitic Diseases/diagnosis”[MeSH] OR “Respiratory Tract Diseases/diagnosis”[MeSH] OR “Connective Tissue Diseases/diagnosis”[MeSH] OR “Skin Diseases/diagnosis”[MeSH] OR “Stomatognathic Diseases”[MeSH] OR “Urologic and Male Genital Diseases”[MeSH] OR “Fournier Gangrene/diagnosis”[MeSH] OR “Genital Diseases, Male/diagnosis”[MeSH] OR “Tuberculosis, Urogenital/diagnosis”[MeSH] OR “Urogenital Diseases/diagnosis”[MeSH] OR “Urologic Diseases/diagnosis”[MeSH] OR “Virus Diseases/diagnosis”[MeSH] OR “Female Genital Diseases and Pregnancy Complications”[MeSH] OR “Hemic and Lymphatic Diseases”[MeSH] OR “Nutritional and Metabolic Diseases”[MeSH] OR “Skin and Connective Tissue Diseases”[MeSH] OR “Urologic and Male Genital Diseases”[MeSH] = 3.864.990 refs.
10. “Cardiovascular Diseases/epidemiology”[MeSH] OR “Digestive System Diseases/epidemiology”[MeSH] OR “Endocrine System Diseases/epidemiology”[MeSH] OR “Eye Diseases/epidemiology”[MeSH] OR “Genital Diseases, Female/epidemiology”[MeSH] OR “Pregnancy Complications/epidemiology”[MeSH] OR “Hematologic Diseases/epidemiology”[MeSH] OR “Lymphatic Diseases/epidemiology”[MeSH] OR “Immune System Diseases/epidemiology”[MeSH] OR “Musculoskeletal Diseases/epidemiology”[MeSH] OR “Neoplasms/epidemiology”[MeSH] OR “Nervous System Diseases/epidemiology”[MeSH] OR “Metabolic Diseases/epidemiology”[MeSH] OR “Nutrition Disorders/epidemiology”[MeSH] OR “Otorhinolaryngologic Diseases/epidemiology”[MeSH] OR “Parasitic Diseases/epidemiology”[MeSH] OR “Respiratory Tract Diseases/epidemiology”[MeSH] OR “Connective Tissue Diseases/epidemiology”[MeSH] OR “Skin Diseases/epidemiology”[MeSH] OR “Stomatognathic Diseases”[MeSH] OR “Urologic and Male Genital Diseases”[MeSH] OR “Fournier Gangrene/

epidemiology"[MeSH] OR "Genital Diseases, Male/epidemiology"[MeSH] OR "Tuberculosis, Urogenital/epidemiology"[MeSH] OR "Urogenital Diseases/epidemiology"[MeSH] OR "Urologic Diseases/epidemiology"[MeSH] OR "Virus Diseases/epidemiology"[MeSH] OR "Female Genital Diseases and Pregnancy Complications"[MeSH] OR "Hemic and Lymphatic Diseases"[MeSH] OR "Nutritional and Metabolic Diseases"[MeSH] OR "Skin and Connective Tissue Diseases"[MeSH] OR "Urologic and Male Genital Diseases"[MeSH] 2.935.636 refs.

11. #7 OR #8 OR #9 OR #10 = 4.385.705 refs.
12. "Mortality"[MeSH] OR "Cause of Death"[MeSH] = 156.103 refs.
13. "Morbidity"[MeSH] OR "Comorbidity"[MeSH] OR "Incidence"[MeSH] OR "Prevalence"[MeSH] = 196.452 refs.
14. #12 OR #13 = 337.930 refs.
15. #6 AND #11 AND #14 = 705 refs.
16. "Antipsychotic Agents"[MeSH] = 23.517 refs.
17. (((second OR new) AND generation) OR atypical) AND antipsychotic* = 4.857 refs.
18. #14 AND #16 AND #17 = 168 refs.
19. "Controlled Clinical Trials"[MeSH] OR "Controlled Clinical Trial"[Publication Type] OR "Randomized Controlled Trials"[MeSH] OR "Case-Control Studies"[MeSH] OR "Review"[Publication Type] OR "Meta-Analysis"[MeSH] OR "Meta-Analysis"[Publication Type] OR "systematic"[sb] OR "Cohort Studies"[MeSH] OR "Longitudinal Studies"[MeSH] OR "Follow-Up Studies"[MeSH] OR "Prospective Studies"[MeSH] = 1.999.818 refs.
20. (#3 OR #15 OR 18) AND #19 = 463
21. "Health Services Accessibility" OR "Patient Acceptance of Health Care" OR "Comprehensive Health Care" OR "Health Services Needs and Demand" OR "Outcome and Process Assessment (Health Care)" OR "Continuity of Patient Care" AND Schizophrenia =190.

REFERENCIAS RESULTANTES: 653.

BÚSQUEDA MANUAL A PARTIR DE LA BIBLIOGRAFÍA: REFERENCIAS RESULTANTES: 12

TOTAL: 665

BÚSQUEDA 2 (ENERO 2006)

1. "Schizophrenia"[MeSH] = 58.417
2. "Mental Disorders"[MeSH] AND schizophreni*[tit/abs]= 47.891
3. "Cerebrovascular Disorders"[MeSH] = 177.380
4. "Respiratory Tract Diseases"[MeSH] = 736.499
5. "HIV"[MeSH] = 177.380
6. "'Nervous System Diseases"[MeSH] NOT "adverse effects"[Subheading] = 1.238.299 REFS

7. (“Controlled Clinical Trials”[MeSH] OR “Controlled Clinical Trial”[Publication Type] OR “Randomized Controlled Trials”[MeSH] OR “Case-Control Studies”[MeSH] OR “Review”[Publication Type] OR “Meta-Analysis”[MeSH] OR “Meta-Analysis”[Publication Type] OR “systematic”[sb] OR “Cohort Studies”[MeSH] OR “Longitudinal Studies”[MeSH] OR “Follow-Up Studies”[MeSH] OR “Prospective Studies”[MeSH]) = 2.039.042
8. (#1 OR #2) AND #3 AND #7 = 64 REFS
9. (#1 OR #2) AND #4 AND #7 = 80 REFS
10. (#1 OR #2) AND #5 AND #7 = 41 REFS
11. (#1 OR #2) AND #6 AND #7 = 2.065 REFS
12. #8 AND #9 AND #10 AND #11 = 2.164 REFS

REFERENCIAS RESULTANTES: 2.164 .

BÚSQUEDA MANUAL A PARTIR DE LA BIBLIOGRAFÍA: 52

TOTAL: 2.214

ANEXO II.a. TABLA DE SÍNTESIS

Tabla 1. Estudios sobre incidencia de Cáncer: Riesgo Relativo

Autor	País	Año	Muestra	Resultado: Riesgo Relativo
General				
Gulbinat	Dinamarca	1957-1980	6.152	0,67 (0,60-0,74) hombres 0,92 (0,84-1,0) mujeres
	EEUU (Hawai)	1962-1980	6.977	1,21 (0,49-2,49) hombres 1,73 (1,03-2,74) mujeres
	Japón	1960-1978	3.107	1,43 (0,85-2,26) hombres 1,67 (1,147-2,44) mujeres
Lichterman	Finlandia	1971-1996	446.653 personas-año	1,17 (1,09-1,25)
Cohen	EEUU	1986	130	0,62 (0,40-0,96)
Grinshpoon	Israel	1962-2001	144.888 personas-año	0,86 (0,80-0,93) hombres 0,91 (0,85-0,97) mujeres
Lawrence	Australia	1966-1995	172.932	0,83 (0,70-0,98) hombres 1,13 (0,99-1,28) mujeres
Goldacre	Inglaterra	1963-1999	9.649	0,99 (0,90-1,08)

Tabla 2. Estudios sobre incidencia de Cáncer. Tipos específicos

Próstata				
Mortensen	Dinamarca	1957-1984	6.168	0,33 (0,12-0,94)
Piel				
Goldacre	Inglaterra	1963-1999	9.649	0,56 (0,36-0,83)
Mama				
Oksbjerg	Dinamarca	1970-1997	1.336.313	0,91 (0,71-1,12)
Dalton	Dinamarca	1969-1993	22.766	1,20 (1,05-1,38)
Pulmón				
Dalton	Dinamarca	1969-1993	22.766	0,86 (0,65-1,02) hombres
Lichterman	Finlandia	1971-1996	446.653 personas-año	2,17 (1,78-2,60)
Faringe				
Lichterman	Finlandia	1971-1996	446.653 personas-año	2,60 (1,25-4,77)

Tabla 3. Estudios que comparan frecuencia en esquizofrénicos con la frecuencia en población general

AUTOR	DISEÑO Y CARACTERÍSTICAS	AÑOS	EDAD	PAÍS	MUESTRA	RESULTADO
Carlson C (2006)	Cohortes retrospectivo. Base de datos UK GPRD. Caso SZ: Tratamiento con antipsicóticos convencionales y atípicos			Inglaterra	General: 1.491.548 Convencionales: 59.089 Atípicos: 9.053	Incidencia Diabetes, 1000 pacientes-año: General: 3,3 Antips. Convencionales: 7,7 Antips. Atípicos: 9,8
Cohen D (2006)	Prevalencia. Hospital de larga estancia y población general. Caso SZ: DSM-IV			Holanda	General: 50.620 Esquizofrenia: 266	Prevalencia Diabetes: General: 3,8 cruda (4,9 estimada) Esquizofrenia: 9,0
Curkendall SM (2004)	Base de datos de utilización de servicios de salud	1994 - 1995		Canadá	3.022	Diabetes: Pacientes con esquizofrenia vs. población general OR: 1,8 (1,2-2,6)
Enger C (2004)	Base de datos de seguros médicos	1995 - 1999		EEUU	1.920	Diabetes (SZ vs. general) Prevalencia: 6,2% vs. 3,1% Incidencia 100.000 personas-año: 3,5 vs. 1,4
Saari K (2004)	Prospectivo. Encuesta poblacional. Cohorte desde nacimiento según Registro Nnal. Pacientes con SZ (DSM III-R). Diagnósticos SM por ATP-III	1997 - 1998	31-32	Finlandia	General: 5.455 Esquizofrenia : 31	Sínd. Metab: OR: 3,7 (1,5 - 9) Prev. 19,4% vs. 6%
Buse JB (2003)	Cohortes retrospectivo. Base de datos de seguros médicos. Caso SZ: Tratamiento con antipsicóticos	1998 - 2000		EEUU	General: 5.816.473 Convencionales: 19.782 Atípicos: 38.969	Incidencia Diabetes, 1000 pacientes-año: General: 16 Típicos: 84 [RR: 3,5 (3,1-3,9)] Atípicos: 67 [RR: 3,1 (2,9-3,4)]
Cohn T (2004)	Transversal. Muestra de pacientes con SZ o trastornos esquizoafectivos (DSM IV) internos y ambulatorios.	1999 - 2000	42,7 ± 11,5 H 44,5 ± 10,9 M	Canadá	240	Sínd. Metab Relación de proporciones: H: 42,6% vs 24% (1,77) M: 48,5% vs 23% (2,11) Riesgo de IM a 10 años (Framingham): H: 8,9% vs 6,3% M: 2,6% vs 2,0%
Heiskanen T (2003)	Muestra de pacientes con SZ o trastornos esquizoafectivos (DSM IV) descargados de hospital. Diagnósticos SM por ATP-III	2001	45,0 ± 10,4	Finlandia	35	Preval SM 37%. 2-4 veces mayor H: 47% vs 11%-17% M: 25% vs 6%-20%
De Hert MA (2006)	Transversal. Serie de pacientes con SZ o trastornos esquizoafectivos (DSM IV) internos y ambulatorios atendidos en un hospital Universitario. Criterios diagnósticos: SM por ATP-III; ATP-III A; IDF. Diabetes por ADA	2003-	36,5 ± 11,8	Bélgica	430	Prev SM. doble que general. Se asocia con edad (los casos son 5 años mayores) Prev. diabetes triple que general. Menor prevalencia que en CATIE: H: 30,5% vs 44,4% (0,69) M: 35,8% vs 58,1% (0,62)
McEvoy JP (2005)	Caso-control (CATIE-NHANES III). Estudio de efectividad de antipsicóticos. Diagnósticos SM por ATP-III / y AHA	2003-	40,4 ± 11,2	EE.UU.	687	Sínd. Metab: OR en H: 2,297 (1,729-3,052) OR en M: 3,186 (2,036-4,985)

Tabla 4. Estudios que describen incidencia o prevalencia en esquizofrénicos.

Autor	Características	Año	Edad	País	Muestra	Resultado
Mukherjee S (1996)	Residentes en institución de larga estancia		45-74	Italia	95	Diabetes 15,8% (12,1-19,5)
Ryan MCM (2003)	Transversal. Prevalencia primer episodio SZ sin tratamiento previo. Registro hospitalario.		33,6 ±13,5		26	Intolerancia Glucosa: 15,4%
Subramanian M (2003)	Residentes en institución de larga estancia		55,5 ±8,7	Singapur	194	16%
Basu R (2004)	Transversal. Pacientes con trastorno esquizoafectivo tipo bipolar (DSM IV), incorporados a un EC con topiramato. Diagnósticos SM por ATP-III		44,5 ± 7,8	Finlandia	33	Preval SM: 42 % (Pobl. Gral. 8,8% - 14,3%, según controles históricos tomados de otros estudios)
Koro CE (2002)	Pacientes con tratamiento registrados en GPRD. Media seguimiento 5,2 (SD 3) años	1987 - 2000		Inglaterra	19.637	Diabetes: 451 casos incidentes Tasa: 4,4/1000 persona-año
Lund BC (2001)	Pacientes con esquizofrenia en Medicaid en Iowa	1990 - 1998	42,9 ± 17,1	EEUU	3.013	3,5% incidencia diabetes 4,1% incidencia hiperlipidemia 5,1% incidencia hipertensión
Dixon L (2000)	Estudio PORT	1991		EEUU	719 6.066 14.182	Diabetes 14,9% (encuesta) 11,1% (Medicare) 12,5% (Medicaid)
Henderson DC (2000)	Pacs. tratados con clozapina en consulta externa de un centro de salud mental	1991 - 1993	36,35 ±7,78	EEUU	82	36,6% casos de diabetes en cinco años de seguimiento
Ollendorf DA (2004)	Retrospectivo de 16 Seguros médicos. Compara los dos grupos de antipsicóticos.	1996 - 2001		EEUU	Típicos: 517 Atípicos 1.826	Incidencia diabetes No hay diferencias entre ambos
Gianfrancesco F (2003)	Pacientes con psicosis registrados en seguros privados	1997 - 2000	37,5 ±15,1	EEUU	6.582	Frecuencia diabetes a >12 meses 1,6% (con tratamiento) 1,3%/ (sin tratamiento)
Sernyak MJ (2002)	Todos los casos con esquizofrenia en VA. Tratamiento con antipsicóticos típicos y atípicos	1998 - 1999	≥ 40	EEUU	22.648 (a) 15.984 (t)	Prevalencia Diabetes 18% (Sin diferencia entre típicos y atípicos)
Goff DC (2001)	Participantes en CATIE	1999 - 2004	40,4 ± 11,2	EEUU	1.493	13% (diabetes) 27% (hipertensión) 43,7 (HDL)
Lamberti JS (2004)	Retrospectivo de pacientes atendidos en servicio de psiquiatría	2001 - 2002	42,5 ± 10,8	EEUU	436	Prevalencia Diabetes 14,2%

Tabla 5. Estudios que analizan la posible asociación entre Esquizofrenia y Patología Respiratoria

Autor	País	Diseño	Casos	Comparador	Resultados			
					Casos	Comparador	OR-RR/P valor	OR
Filik 2006 Expectoración Sibilancias Disnea	UK	Cohorte prospectivo multicéntrico	482	Población general Encuesta HSFE 13.000			7,26 (5,9-8,96) 1,93 (1,5-2,4) 2,32 (1,9-2,86)	Por sexo 7,18(5,8-8,9) 1,94(1,5-2,4) 2,92(2,3-3,6) Sexo y fumador 4,49(3,6-5,6) 1,34(1,06-1,7) 2,25(1,8-2,8) Por sexo, BMI, presión arterial y consumo alcohol 4,31(3,4-5,4) 1,19(0,9-1,5) 1,88(1,5-2,4)
Chafetz 2005 Asma EPOC-Enfisema Bronquitis	EEUU	Cohorte	271	Otros procesos mentales graves	27(10%) 11(4,1%) 9(9,8%)	50(9,8%) 9(1,8%) 33(6,5%)	NS P=,05 NS	
Sokal 2004 Asma EPOC Enfisema	EEUU	Casos y controles	100	Encuestas nacionales NHANES NHIS	15(16,3%) 14(15,2%) 9(9,8%)	218(8,1%) 164(6,1%) 40(1,5%)	2,43(1,37-4,32) 3,69(2-6,81) 9,14(4,12-20,3)	Ajustada por fumador 2,23(1,25-3,97) 3,13(1,68-5,82) 7,22(3,22-16,2)
Folsom 2002 Asma/ EPOC	EEUU	Cohorte retrospectiva	47 sin techo >45 a,	47 sin techo >45 años depresión mayor	10 (21,3%)	8 (7%)	NS	
Winkelman 2001 Apnea sueño	EEUU	Revisión retrospectiva	46	Otros procesos mentales graves	Hombres:46% Mujeres:57%	NC	6,22, P<,001 Hombres:2,57, P=,04 Mujeres:21,6, P<,001	Ajustada por toma de neurolépticos 1,13(0,83-11,8)

Tabla 5. Estudios que analizan la posible asociación entre Esquizofrenia y Patología Respiratoria (continuación)

Autor	País	Diseño	Casos	Comparador	Resultados			
Munk-Jorgesen 2000 Neumonía aguda Piotórax Otros procesos Edema pulmonar Absceso Neumonía lobar Bronconeumonía Neumonía inesp, Colapso pulmonar Tuberculosis Neumonía bact Bronquitis aguda Enfisema Neoplasia	Din	Registro psiquiátrico nacional	20.495	Población general 204.912			2,53(1,55-3,91) 2,40(1,63-3,39) 2,37(1,95-2,84) 1,91(1,47-2,44) 1,80(1,05-2,88) 1,75(1,39-2,18) 1,75(1,39-2,18) 1,69(1,55-1,84) 1,67(1,55-1,84) 1,67(1,05-2,53) 1,65(1,14-2,30) 1,60(1,17-2,13) 1,37(1,13-1,66) 0,61(0,44-0,81) 0,84(0,70-0,99)	
Makikyro 1998 Asma Otros	Fin	Cohorte prospectivo 1982-1994	89	Población general tratada en hospital 10.630	0 4 (4,5%)	155 (1,5%) 418 (3,9%)	NS NS	

Tabla 6. Estudios que analizan la posible asociación entre Esquizofrenia y patología neurológica específica

Autor	País	Diseño	Casos	Comparador	Resultados		
					Casos	Comparador	OR/ P valor
Sokal 2004 ACVA	EEUU	Casos y controles	100	Encuesta nacional NHANES	2 (2,2%)	37 (1,4%)	1,69 (0,39-7,25)
Munk-Jorgesen 2000 ACVA Ictus transitorio Aterosclerosis	Din	Registro psiquiátrico nacional	20.495	Población general 204.912	258 92 18	NC	0,88 (0,77-0,99) 0,65 (0,53-0,80) 0,35 (0,21-0,55)
Chafetz 2005 Convulsiones	EEUU	Retrospectivo. Programa salud mental 1997-2001	271	Otros procesos mentales graves	3 (1,1%)	16 (3,1%)	NS
Makikyro 1998 Convulsiones	Fin	Cohorte prospectivo 1982-1994	89	Población general tratada en hospitales 10.630	4 (4,5%)	45 (0,4%)	11,1 (4-31,6)
Kuritzky 1999 Cefalea	ISR	Casos-controles Prospectivo	108	100 sujetos normales	52 (48%)	41 (41%)	NS

Tabla 7. Esquizofrenia y Trastornos del movimiento

7.1- Parkinsonismo

Autor	Pacientes	Número	Escala	Síntomas-Signos (% de pacientes)		
				Rigidez	Bradicinesia	Temblor
Caligiuri 1993	Nuevo diagnóstico	24	Simpson-Angus	21%	12%	0
Chatterjee 1995	1er episodio	89	Simpson-Angus	7%	13,5%	3
Fenn 1996	1ª hospitalización	22	St Hans	18%	18%	0
Cortese 2005	1er episodio	39	Simpson-Angus	18-28% de los pacientes		
McCreadie 2005	Crónicos no ingresados	143	Simpson-Angus	15% de los pacientes		

7.2- Trastornos motores leves

Autor	Pacientes	Número	Escala	Síntomas % de pacientes
Hertzig 1966	1er ingreso. mujeres adolescentes	100	Examen neurológico	32%
Hertzig 1968	1er ingreso, hombres adolescentes	36	Examen neurológico	44%
Sanders 1994	1er brote	17	Escala Evaluación Neurológica	24%
Gupta 1995	ingresados	26	Examen neurológico	23%

7.3- Diskinesia

Autor	Pacientes	Número	Escala	Síntomas % de pacientes
Owens 1982	Ingreso crónico	47	AIMS	53%
Chorfi 1985	Ingreso agudo	47	AIMS	2%
Waddington 1990	Crónicos ingresados	5	AIMS	100%
Fenton 1994	Hospitalizados	94	AIMS	23%
Caligiuri 1994	Ingresados	21	AIMS	14%
Chatterjee 1995	1er episodio	26	SDR	1%
Fenn 1996	1er ingreso	28	AIMS	14%
Gervin 1998	1er episodio	49	AIMS	10%
Puri 1999	1er episodio	27	AIMS	7%
Cortese 2005	1er episodio	39	ESRS	18-28%
McCreadie 2005	Crónicos no ingresados	143	AIMS	35%

EEN: Escala Evaluación Neurológica. AIMS: Abnormal Involuntary Movements Scale. SDR: Simpson Dyskinesia Rating. ESRS: Extrapiramidal Signs Rating Scale.

Tabla 8. Patología Hepática y Esquizofrenia

Autor	País	Casos	Comparador	Casos	Comparador	P valor/ estimador
Patología Hepática						
Chafetz	EEUU	N=271	Otros procesos mentales N=510	5,2%	11,4%	P valor: 0,04
Sokal	EEUU	N=100	Poblacion sana N=2.861	9,3%	1,7%	OR: 2,69 (0,94-7,71)
Virus C						
Nakamura	Japón	N=455	Población general N=197.827	6,2%	2,9%	OR: 1,91 ; P=0,02

Tabla 9. Infección por VIH

Autor	País	Diseño	Diagnóstico Nº de casos	Comparador	Resultados		
					Serología	Prevalencia	
						Casos	Comparador
Chafetz 2005	EEUU	Retrospectivo. Programa salud mental 1997-2001	Esquizofrenia 271	Otros procesos mentales graves 510	No	4,8%	7,1%
Blank 2002	EEUU	Registro poblacional 1993-1996	Esquizofrenia 8.208	No enfermedad mental 383.246	No	1,2%	0,6% OR 1,5 (1,3-1,7)
Grassi 1999	ITA	Casos-contrroles multicéntrico 1998	Esquizofrenia 91	No enfermedad mental 90	No	3,4%	-----
Rosenberg 2001	EEUU	Cohorte, respectivo, multicéntrico 1997-1998	Enfermedad mental grave 931	Población NHANES III 11.203	Sí 931	2,7%	0,32%
Cournos 1994	EEUU	Cohorte, multicéntrico 1989-1991	Enfermedad mental 1.116	-----	Sí 971	Hombres: 5,2% Mujeres: 5,3%	
Empfield 1993	EEUU	Retrospectivo 1989-1991	Enfermedad mental, indigentes, hospitalización 203	-----	Si 203	6,4% <40 años: 10,6%	
Volavka 1991	EEUU	Cohorte, prospectivo 1 año	Ingreso psiquiátrico 476		Sí 352	8,9% Bajo riesgo: ,6% Alto riesgo: 14,4%	
Ayuso-Mateos 1997	ESP	Cohorte, prospectivo	Ingreso psiquiátrico Unidad agudos 477	-----	Sí 390	5,1%	
Naber 1994	ALE	Retrospectivo, historias clínicas 1985-1993	Enfermedad mental hospitalización 12.603	-----	No	4,8%	

Tabla 10. Infección por VIH: Estudios que analizan factores de riesgo y grado de preocupación/conocimiento por la infección

Autor	Diagnóstico Nº de casos	Método Instrumento	Factores de riesgo			Preocupación/conocimiento infección VIH
			Drogas	Drogas iv	Hábitos sexuales	
Chafetz 2005 EEUU	Esquizofrenia: 271 Otros procesos mentales : 510	Historias clínicas	43%	NC	NC	NC
Grassi 1999 ITALIA	Esquizofrenia 91 Controles sin enfermedad mental 90	Cuestionarios HIV-RB. AIDS-KT.	43%	52.6% CA:15%	Múltiples parejas:58% Prostitución:45% Pareja VIH+:14% Uso drogas:24% Preservativo: Nunca:41% Casi nunca:25% Hª ETS:11%	Ninguna:65% AIDS-KT (9-11 puntos): 19,8% casos; 80.5% controles Global: 8,1±1,7 vs. 9,6±1,3, P<0,001
Cournos 1994 EEUU	Esquizofrenia hospitalizados y ambulatorios 95	Cuestionario referido a los 6 meses previos	-----	-----	44% activos Múltiples parejas: 62% Comercio:50% > 1 encuentro VIH+ y/o ADVP:12% Preservativo:8%	
Rosenberg 2001 EEUU	Enfermedad mental grave 931	Entrevista, Cuestionarios estandarizados	actual 43% esnifar:53% crack38%	17% CA:12%	Múltiples parejas:21% Prostitución:24% Hª de ETS:31%	
AyusoMateos 1997 ESPAÑA	Ingreso unidad psiquiátrica agudos 390	Entrevista, Serología	NC	48,3% (29-67)	Múltiples parejas:27% Pareja VIH+:38,5% Homosex hombres:37,5%	
McKinnon 1996 EEUU	Enfermedad mental grave 178 Esquizofrenia 49%	Entrevista Cuestionarios	NC	16%	Esquizofrenia:48% activos Múltiples parejas:59% Prostitución:49% Uso drogas:52% Sin Preservativo:56%	Puntuación mediana 23 (82,1%) sobre 28. Menor conocimiento que otros diagnósticos
Susser 1996 EEUU	Enfermedad mental, hombres, indigentes, albergue 281	Entrevista estandarizada		23% CA:66%	58% Sexo no protegido. Heterosexual:48% Homosexual:10%	
Susser 1995 EEUU	Enfermedad mental, hombres, indigentes 122	Entrevista estandarizada	-----	-----	53% activos Múltiples parejas:63% Bisexuales:34% Homosexuales:14% Sin Preservativo:63%	
Kalichman 1994 EEUU	Enfermedad mental, comunidad 95	Entrevista referida al año previo		>50%	Múltiples parejas 27% Sexo como Intercambio 18%	

NC: No consta. ADVP: Adicción a drogas vía parenteral. CA: compartir agujas.
ETS: Antecedentes de enfermedad de transmisión sexual.

Tabla 11. Esquizofrenia y Patología Cardíaca

11.a. Enfermedad diagnosticada

Autor	País	Diseño	Casos	Cotrol	Resultados		
					Casos	Comparador	Estimador ajustado
McDermott 2005 Enfermedad coronaria Insuficiencia cardíaca Hipertensión arterial	USA	Cohorte retrospectiva	357	2.083	8,2% 5,8% No consta	8,8% 12,5% No consta	Riesgo Relativo (IC95%) Ajustado por edad, etnia, tabaquismo 0,57 (0,36-0,91) (1,49-3,45) 1,2 (0,93-1,61)
Curkendall 2004 IAM Cardiopatía isquémica no IAM Arritmia Arritmia, Ventricular Síncope Insuficiencia cardíaca	Cánada	Transversal Retrospectivo	3.022 2.045	12.088 9.175	4,3 17,4 16,5 1,7 1,7 13,3	5,0 15,8 14,2 0,8 1,1 9,8	Tasa de incidencia 0,9 (0,6-1,4) 1,1 (0,9-1,4) (1,0-1,5) 2,3 (1,2-4,3) 1,7 (1,9-3,4) 1,6 (1,2-2,0)
Enger 2004 IAM Arritmias	USA	Cohorte retrospectiva	Tratamiento con antipsicóticos 1.920	9.600	12 eventos 9 eventos	28 casos 26 casos	Tasa de incidencia ajustada (IC95%) 4,81(2,44-9,46) 1,8 (0,84-3,84)

11.a. Enfermedad diagnosticada (continuación)

Autor	País	Diseño	Casos	Cotrol	Resultados		
<p>Munk-Jørgensen 2000</p> <p>Disociación cardíaca Hipotensión arterial Asistolia Miocardiopatía Edema pulmonar Embolismo pulmonar Flebitis y tromboflebitis IAM Cardiopatía por HTA HTA Aterosclerosis Fibrilación auricular Enf. Aterosclerótica Bloqueo A-V completo Angor</p>	Dinamarca	Retrospectivo	20.495	Población general: 204.912	<p>Eventos</p> <p>25 18 68 33 51 117 176 473 342 242 110 126 15 15 117</p>	No consta	
<p>Makikyro 1998</p> <p>Patología del sistema circulatorio</p>	Fin	Cohorte prospectivo 1982-1994	89	Población general tratada en hospital 10.630	<p>2 (2.2%)</p>	203 (1,9%)	NS

11.b. Enfermedad Autodeclarada

Autor	País	Diseño	Casos	Control	Resultados			
					Casos	Comparador	Estimador	Estimador ajustado
Filik 2006 Angina Infarto de miocardio	Inglaterra	Cohorte prospectivo multicéntrico	482 comunidad	Población general Encuesta HSFE 13.000			OR (IC95%) 2,45(1,6-3,74) 0,93(0,61-1,40)	Por sexo 3,08(2,0-4,76) 0,93(0,06-1,42) Sexo y fumador 2,47(1,56-3,89) 0,81(0,53-1,24) Por sexo, BMI, presión arterial y consumo alcohol 2,17(1,35-3,47) 0,64(0,42-1,00)
Sokal 2004 Enferm. Coronaria IA; Angina Otras patologías	EEUU	Casos y controles	100	Encuestas nacionales NHANES NHIS	1(1%) 3(3,3%) 1(1%) 6(6,2%)	59(1,9%) 61(2,28%) 41(1,4%) 189(6,65%)		OR (IC95%) 0,58(0,08-4,28) 1,41(9,42-4,68) 0,8(0,11-5,90) 1,11(0,47-2,59)

Tabla 12. Estudios que analizan el Intervalo QT en pacientes con Esquizofrenia

Autor	Diseño	Casos	Controles	Resultados
Rettenbacher 2004	Prospectivo	61 pacientes en tratamiento con diversos antipsicóticos	31 sujetos sanos	-No diferencias significativas entre ambos grupos, tras ajustar por edad y sexo, ni en la duración del intervalo QT ni en su variabilidad.
Chong 2003	Prospectivo	163 sujetos en tratamiento con antipsicóticos 1ª generación.	100 sujetos sanos	- Aumento significativo del intervalo QT en el grupo de pacientes y especialmente en relación con determinados fármacos.
Kitayama 1999	Prospectivo	Esquizofrenia sin patología cardíaca 59 sujetos: Tto antipsicótico 22±11 años 5 sujetos: Sin antipsicóticos	45 sujetos sanos	- Aumento significativo del intervalo QT y su dispersión en el grupo que recibe antipsicóticos lo que supone un efecto arritmogénicos de los fármacos. - No observan arritmias ventriculares durante el estudio

ANEXO II.b. TABLA DE SÍNTESIS

Tabla 13.- MORTALIDAD GLOBAL

Autor/año publicación	País	Años	Fuente datos	Mortalidad											
				Ambos sexos				Hombres				Mujeres			
				N	O	E	SMR (IC95%)	N	O	E	SMR (IC95%)	N	O	E	SMR (IC95%)
Heila 2005	Finlandia	1980-96	Hospital	58.761	16.940	6.541	2,59 (2,5-2,6)	----- ---	9024	5678	1,59(1,56-1,6)	---	7916	6001	1,32(1,29-1,35)
Enger 2004	EEUU	1995-99	Seguro privado	1.920	20	5	4,41 (2,9-7,9)	----	----	----	-----	---	----	----	-----
Morgan 2003	Irlanda	1992-99	Casos población	72	25	12	2,06 (1,4-2,8)	40	15	----	-----	32	10	----	-----
Politi 2002	Italia	1978-94	Hospital	655	153	49	3,11(2,7-3,6)	293	75	23	3,2(2,56-4,03)	362	78	26	3,02 (2,42-3,7)
Babidge 2001	Australia	1988-91	Casos	506	-----	----	-----	455	40	16	2,52(1,8-3,43)	----	----	----	-----
Joukama 2001	Finlandia	1978-94	Población	99	39	----	-----	46	25	----	3,3*(2,2-4,9)	53	14	----	2,26* (1,3-3,8)
Bralet 2000	Francia	1991-99	Hospital	150	-----	----	2,5 (---)	-----	-----	----	-----	---	---	----	-----
Brown 2000	Inglaterra	1981-94	Hospital	370	79	26	2,98 (2,4-3,7)	213	51	14	3,5 (2,63-4,6)	157	28	12	2,32 (1,5-3,36)
Osby 2000	Suecia	1973-95	Hospital	7.784	1.849	719	2,6 (2,5-2,7)	3929	866	307	2,8(2,6-3)	3855	983	412	2,4 (2,2-2,5)
Casadebaig 1999	Francia	1993-96	Nacional	3.470	146	32	4,5 (3,8-5,35)	--	106	25	4,30(3,5-5,2)	--	40	7	5,4 (3,9-7,4)
Weitof 1998	Suecia	1986-90	Hospital	2.632	225	72	3,1(2,7-3,55)	1429	110	45	2,45(2,0-2,9)	1203	115	27	4,2 (3,47-5,0)
Hansen 1997	Noruega	1980-92	Hospital	672	91	29	3,14(2,5-3,9)	404	65	19	3,5(2,7-4,4)	268	26	10	2,5 (1,6-3,7)
Baxter 1996	Inglaterra	1969-85	Casos	1.398	462	291	1,59 (1,4-1,7)	-----	-----	----	-----	-----	-----	-----	-----
Chen 1996	Taiwan	1987-93	Hospital	10.039	1.459	506	2,88 (2,7-3,0)	7163	1246	461	2,7(2,56-2,86)	2876	213	45	4,7 (4,1-5,38)
Prior 1996	Inglaterra	1974-85	Población	745	89	60	1,48 (1,2-1,8)	327	29	23	1,28(0,86-1,8)	418	60	37	1,61 (1,1-2,13)
Amaddeo 1995	Italia	1982-91	Casos	262	23	13	1,76(1,1-2,6)	130	13	5	2,73(1,5-4,7)	132	10	8	1,2 (0,6-2,2)
Saku 1995	Japón	1948-85	Hospital	2.268	469	175	2,68(2,4-2,4)	1433	323	127	2,55(2,28-2,85)	835	146	48	3,02 (2,55-3,6)
Licht 1993	Dinam.	1972-88	Nacional	-----	-----	----	-----	-----	-----	----	1972:1,45 1977:1,23 1982:0,95	----	----	----	1972:1,62 1977:1,21 1982:0,98
Mortensen 1993	Dinam.	1970-87	Hospital	9156	1.100	319	3,45 (3,2-3,7)	5658	707	151	4,68 (4,34-5,04)	3498	393	168	2,34 (2,1-2,58)

Tabla 13.- MORTALIDAD GLOBAL (continuación)

Autor/año publicación	País	Años	Fuente datos	Mortalidad											
				Ambos sexos				Hombres				Mujeres			
				N	O	E	SMR (IC95%)	N	O	E	SMR (IC95%)	N	O	E	SMR (IC95%)
Munk-Jorgensen 1992	Dinam	1971-87	Población	8568	997	271	3,68 (3,5-3,9)	5314	635	124	5,1 (4,7-5,5)	3254	362	147	2,47 (2,2-3,64)
Anderson 1991	Inglaterra	-89	Casos	532	69	28	2,50 (1,9-3,2)	291	39	16	2,44(1,75-3,34)	241	30	12	2,57 (1,7-3,64)
Newman 1991	Canadá	1976-85	Sistema salud mental	3623	301	116	2,6 (2,3-2,9)	2122	190	68	2,8 (2,4-3,2)	1150	111	48	2,30 (1,9-2,8)
Lesage 1990	Italia		Casos	61	12	3.3	3,6 (1,9-6,3)	31	8,2	2	4,8 (2,1-9,4)	30	4	2	2,4 (0,6-6,2)
Mortensen 1990	Dinam	1957-86	Hospital	6152	4.569	3.808	1,2(1,16-1,2)	2956	2207	1886	1,17 (1,12-1,22)	3196	2362	1920	1,23(1,18-1,3)
Allebeck 1989;1986	Suecia	1971-81	Hospital	1190	278	100	2,77(2,46-3,1)	572	110	47	-----	618	121	49	-----
Zilber 1989	Israel	1978-83	Casos	9178	816	395	2,1 (1,9-2,2)				2,03				2,10
Black 1988	EEUU	1972-81	Hospital	891	45	18	2,53 (1,8-3,4)	481	21	10	2,15 (1,3-3,3)	410	24	8	2,98(,9-4,4)
Herrman 1983	Inglaterra	1971-82	Casos	592	57	29.6	1,93 (1,4-2,5)	297	32	16	2 (1,35-2,79)	295	25	13	1,9(1,2-2,76)
Tsuang 1980	EEUU	1934-74	Hospital	200	78	39.7	1,97(1,5-2,5)	----	40	20,4	1,96(1,4-2,67)	---	38	19,2	1,98(1,4-2,7)
Weiner 1977	EEUU	1962-72	Casos	1689	219	116	1,9 (1,6-2,15)	---	122	65,6	1,86(1,5-2,2)	---	97	51	1,9(1,55-2,3)
Ciompi 1976	Suiza	-----	Hospital	1562	1.111	641	1,73(1,6-1,8)	657	501	312	1,6(1,47-1,75)	905	610	330	1,85(1,7-2)

*En este caso, el valor corresponde al Riesgo Relativo proporcionado por el autor.
 -----: no constan datos. NA: No aplicable

Tabla 14. MORTALIDAD POR CAUSAS NATURALES

Autor/año publicación	País	Años	Mortalidad											
			Ambos sexos				Hombres				Mujeres			
			N	O	E	SMR (IC95%)	N	O	E	SMR (IC95%)	N	O	E	SMR (IC95%)
Heila 2005	Finlandia	1980-96	58.761	13.532	6.033	2,24	-----	----	----	-----	---	-----	-----	-----
Enger 2004	EEUU	1995-99	1.920	-----	-----	2,69 (1,4-5,1)	----	----	-----	-----	---	-----	-----	-----
Morgan 2003	Irlanda	1992-99	72	22	----	-----	----	-----	-----	-----	----	---	----	-----
Babidge 2001	Australia	1988-91	506	-----	-----	-----	455	23	----	-----	----	---	-----	-----
Joukama 2001	Finlandia	1978-94	99	37	----	-----	46	23	-----	-----	53	14	-----	-----
Bralet 2000	Francia	1991-99	150	-----	----	2,5	-----	-----	-----	-----	---	---	-----	-----
Brown 2000	Inglaterra	1981-94	370	58	25	2,33 (1,77-3,)	213	36	13	2,7 (1,9-3,76)	157	22	12	1,89 (1,2-2,87)
Osby 2000	Suecia	1973-95	7.784	1.274	658	1,93(1,83-2,0)	3.929	533	269	1,98 (1,8-2,15)	3.855	741	389	1,9 (1,77-2,05)
Casadebaig 1999	Francia	1993-96	3.470	62	24,8	2,5 (1,9-3,2)	--	40	18,1	2,20 (1,57-3,0)	--	22	6,29	3,5 (2,19-5,3)
Weitofte 1998	Suecia	1986-90	2.632	173	67,7	2,56(2,2-2,97)	1.429	87	41,5	2,1 (1,68-2,59)	1.203	86	26	3,2 (2,6-4,06)
Hansen 1997	Noruega	1980-92	672	91	29	3,14 (2,5-3,9)	404	65	19	3,5 (2,7-4,4)	268	26	10	2,5 (1,6-3,7)
Baxter 1996	Inglaterra	1969-85	1.398	462	291	1,59 (1,4-1,7)	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----
Chen 1996	Taiwan	1987-93	10.039	1194	445,2	2,68 (2,5-2,8)	7.163	1.055	406,2	2,6 (2,44-2,76)	2.876	139	39,0	3,56 (2,99-4,2)
Prior 1996	Inglaterra	1974-85	745	71	53,9	1,32 (1,0-1,7)	327	19	20,4	0,93 (0,56-1,46)	418	52	33,5	1,55 (1,16-2,04)
Saku 1995	Japón	1948-85	2.268	211	143	1,48 (1,3-1,7)	1.433	143	108	1,3 (1,1-1,56)	835	68	34,9	1,95 (1,51-2,47)
Mortensen 1993	Dinam.	1970-87	9.156	309	224,9	1,37 (1,2-1,5)	5.658	144	93,34	1,54 (1,3-1,82)	3.498	165	131,6	1,25 (1,07-1,46)
Anderson 1991	Inglaterra	-89	532	40	----	-----	291	19	-----	-----	241	21	----	-----
Newman 1991	Canadá	1976-85	3.623	159	95,8	1,66 (1,4-1,9)	2122	83	52,6	1,5 (1,26-1,96)	1.501	76	42,9	1,77 (1,4-2,22)
Mortensen 1990	Dinam	1957-86	6.152	3.685	3.218	1,15(1,1-1,18)	2.956	1.820	1.618	1,13(1,07-1,18)	3.196	1.861	1.599	1,16 (1,1-1,22)
Allebeck 1989	Suecia	1971-81	1190	161	87,7	1,8(1,56-2,14)	---	---	----	-----	-----	-----	-----	-----
Zilber 1989	Israel	1978-83		780	----	2,21	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----
Black 1988	EEUU	1972-81	891	23	14,84	1,55 (0,9-2,3)	481	6	7,35	0,8 (0,29-1,79)	410	17	7,5	2,27 (1,3-3,64)
Herrman 1983	Inglaterra	1971-82	592	35	21,3	1,64(1,1-2,29)	297	19	11,8	1,61 (0,97-2,5)	295	16	9,5	1,68 (0,96-2,7)
Tsuang 1980	EEUU	1934-74	200	64	35,57	1,8 (1,39-2,3)	----	31	17,47	1,77(1,2-2,52)	---	33	18,1	1,82 (1,25-2,5)

*En este caso, el valor corresponde al Riesgo Relativo proporcionado por el autor. -----: no constan datos. NA: No aplicable

Tabla 15. Mortalidad por Patología Física Específica

	Pais	Años	Cáncer	Cardiovascular	Respiratoria	Digestiva	Endocrina	S. Nervioso	ACV	Urogenital
Heila 2005	Fin	1980-96	1,75 (1,6-1,9)	2,12 (2,01-2,24)	3,59 (3,25-3,97)	NC	NC	NC	NC	NC
Enger 2004	EEUU	1995-99	NC	1 (0,14,7,09)	NC	NC	NC	NC	NC	NC
Cohen 2002	EEUU	1986	0,62# (0,40-0,96)	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC
Druss 2001	EEUU	1994-95	NC	1,23** (0,86-1,60)	NC	NC	NC	NC	NC	NC
Brown 2000	Ingl	1981-94	1,40 (0,63-3,11)	2,45 (1,23-4,87)	3 (0,61-14,76)	2 (0,18-21,96)	5 (0,59-42,59)	3,00 (0,31-28,7)	NC	NC
Munk-Jørgensen 2000	Din	1978-93	0,84 (0,66-1,05)	0,75 (0,70-0,78)	1,64 (1,52-1,78)	NC	NC	NC	0,76 (0,68-0,86)	NC
Osby 2000	Sue	1973-95	1,18 (0,97-1,42)	2,19 (1,89-2,53)	2,93 (2,09-4,11)	2,32 (1,53-3,53)	2,36 (1,26-4,40)	1,30 (0,57-2,96)	1,70 (1,25-2,31)	2,25 (0,98-5,17)
Casadebaigh 1999	Fra	1993-96	1,45 (0,68-3,13)	2,23 (0,60-9,01)	5 (0,58, 42,77)	NC	1 (0,06-15,98)	4,00 (0,45-35,77)	NC	NC
Salazar-Fraile 1998	Esp	1986-93	0,89** (0,2-3,7)	1,2** (0,5-3,2)	NC	13,8** (1,9-98,5)	NC	NC	NC	NC
Chen 1996	Taiw	1987-93	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC
Prior 1996	Ingl	1974-85	0,79 (0,36,1,72)	1,26 (0,79-2,02)	2,37 (1,05-5,39)	1,5 (0,25-8,95)	NC	NC	NC	NC
Saku 1995	Jap	1948-85	1 (0,65-1,54)	1,76 (1,03-3,00)	4,29 (2,54-7,25)	1,5 (0,61-3,66)	1,5 (0,25-8,97)	NC	1 (0,61-1,63)	NC
Mortensen 1993	Din	1970-87	0,93 (0,68-1,26)	1,50 (1,14-1,98)	2,53 (1,44, 4,43)	2 (1,00-4,00)	NC	NC	1,21 (0,70-2,07)	1,75 (0,51- 5,98)
Anderson 1991	Ing	NC	0,44 (0,14-1,43)	1,86 (0,74-4,62)	NC	NC	NC	NC	3 (0,61-14,8)	NC
Newman 1991	Can	1976-85	1,09 (0,68-1,76)	1,38 (0,94-2,04)	3,86 (1,68-8,84)	2,5 (0,97-6,4)	2,5 (0,49-12,88)	1,50 (0,25-8,97)	1,25 (0,49-3,16)	4 (0,45, 35,7)
Mortensen 1990	Din	1957-86	1 (0,91-1,09)	1,11 (1,04-1,18)	2,2 (1,9-2,54)	1,79 (1,45-2,21)	NC	NC	0,69 (0,60-0,79)	1,54 (1,20-1,98)
Allebeck 1989	Sue	1971-81	1,36 (0,82-2,26)	1,8 (1,27-2,52)	2,2 (0,76-6,31)	2,5 (0,79-7,95)	2,5 (0,49-12,86)	3,00 (0,31-28,80)	NC	6,00 (0,72-49,7)
Zilber 1989	Isr	1978-83	0,89	0,36 (NC)	NC	NC	NC	NC	NC	NC
Black 1988	EEUU	1972-81	2,33 (0,61-8,99)	1,8 (0,6-5,35)	NC	NC	NC	NC	NC	NC
Allebeck 1986	Sue	1971-81	NA	NA	NA	NC	NC	NC	2,0 (0,94-4,25)	NC
Herrman 1983	Ing	1971-82	0,86 (0,29-2,54)	2,25 (0,98, 5,13)	2 (0,5-7,95)	NC	NC	NC	1,25 (0,34-4,63)	NC
Tsuang 1980	EEUU	1934-74	0,89 (0,35-2,26)	1,28 (0,71, 2,29)	NC	NC	NC	NC	NC	NC

Estimadores utilizados: SMR. OTROS: # OR * RR **HR. NC: no consta

Tabla 16. Mortalidad por Patología Física Específica en Hombres

	Pais	Años	Cáncer	Cardiovascular	Respiratoria	Digestiva	Endocrina	S. Nervioso	ACV	Urogenital
Lawrence 2003	Aust	1980-98	NC	1,78 (1,21, 2,61)	NC	NC	NC	NC	NC	NC
Joukama 2001	Fin	1978-94	2,43* (0,9, 6,56)	2,92* (1,65, 5,20)	9,50* (3,79, 23,84)	NC	NC	NC	2,86* (0,7,11,7)	NC
Brown 2000	Ing	1981-94	2,20 (0,78, 6,22)	2,83 (1,14, 7,05)	2,00 (0,18, 21,89)	1 (0,06, 15,88)	1 (0,06, 15,8)	3,00 (0,31, 28,7)	NC	NC
Lawrence 2000	Aust	1982-95	0,90* (0,71, 1,80)	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC
Osby 2000	Sue	1973-95	1,05 (0,77, 1,44)	2,28 (1,83, 2,85)	3,28 (1,94, 5,55)	2,60 (1,44, 4,7)	2,71 (1,14, 6,45)	2,25 (0,69, 7,3)	1,3 (0,73, 2,3)	2,33 (0,6-9,02)
Prior 1996	Ingl	1974-85	0,6 (0,14, 2,49)	0,82 (0,34, 1,95)	2,0 (0,5, 7,93)	1 (0,06, 16)	NC	NC	NC	NC
Saku 1995	Jap	1948-85	0,83 (0,48, 1,41)	NC	4,08 (2,23, 7,4)	1,57 (0,6, 4,04)	2 (0,18, 22)	NC	1,05 (0,6, 1,87)	NC
Mortensen 1993	Din	1970-87	0,82 (0,49, 1,36)	NC	3,00 (1,28, 7,05)	2,83 (1,12, 7,2)	NC	NC	1,71 (0,68, 4,35)	3,00 (0,3, 28,8)
Anderson 1991	Ingl	NC	0,5 (0,09, 2,71)	1,50 (0,43, 5,26)	NC	NC	NC	NC	2 (0,18, 21,9)	NC
Newman 1991	Can	1976-85	0,81 (0,39, 1,68)	1,40 (0,84, 2,33)	2,29 (0,94, 5,54)	3,0 (0,8, 11,1)	2,0 (0,18, 22)	1,00 (0,06, 16)	1 (0,2, 4,95)	2,00 (0,18, 22)
Mortensen 1990	Din	1957-86	0,85 (0,75, 0,97)	1,13 (1,04, 1,23)	1,98 (1,62, 2,41)	1,98 (1,45, 2,71)	NC	NC	0,70 (0,57, 0,87)	1,79 (1,28, 2,5)
Black 1988	EEUU	1972-81	2 (0,37, 10,8)	0,67 (0,11, 3,97)	NC	NC	NC	NC	NC	NC
Herrman 1983	Ing	1971-82	1 (0,25, 3,96)	1,8 (0,61, 5,31)	3,0 (0,31, 28,68)	NC	NC	NC	1,50 (0,25, 8,9)	NC

Estimadores utilizados: SMR. OTROS: # OR * RR **HR. NC: no consta

Tabla 17. Mortalidad por Patología Física Específica en Mujeres

	País	Años	Cáncer	Cardiovascular	Respiratoria	Digestiva	Endocrina	S, Nervioso	ACV	Urogenital
Lawrence 2003	Aust	1980-98	NC	0,86 (0,50, 1,49)	NC	NC	NC	NC	NC	NC
Joukama 2001	Fin	1978-94	1,78* (0,57,5,59)	1,63* (0,67, 3,95)	8,32* (2,58, 26,84)	NC	NC	NC	3,73* (1,2, 11,8)	NC
Brown 2000	Ingl	1981-94	0,6 (0,15, 1,25)	2,5 (0,80, 7,80)	4 (0,45, 35,39)	1 (0,06,15,8)	4 (0,45, 35,39)	NC	NC	NC
Lawrence 2000	Aust	1982-95	1,19 (1,05, 1,40)	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC
Osby 2000	Sue	1973-95	1,26 (0,99, 1,60)	2,12 (1,75, 2,57)	2,70 (1,74, 4,19)	2,06 (1,14, 3,7)	2,00 (0,81, 4,95)	0,80 (0,2, 2,98)	1,88 (1,3, 2,72)	2,25 (0,98,5,17)
Prior 1996	Ing	1974-85	0,89 (0,35, 2,28)	1,53 (0,87, 2,68)	2,6 (0,94, 7,23)	2 (0,18, 21,9)	NC	NC	NC	NC
Saku 1995	Jap	1948-85	1,42 (0,68, 2,95)	NC	4,00 (1,51, 10,61)	1,00 (,06, 15,9)	1,00 (0,06, 15,9)	NC	0,90 (0,37, 2,2)	NC
Mortensen 1993	Din	1970-87	1 (0,68, 1,47)	NC	2,20 (1,04, 4,64)	1,17 (0,39, 3,4)	NC	NC	1,06 (0,54, 2,1)	1,33 (0,3, 5,95)
Anderson 1991	Ing	NC	0,40 (0,08, 2,04)	3,5 (0,73, 16,68)	NC	NC	NC	NC	4 (0,45, 35,5)	NC
Newman 1991	Can	1976-85	1,38 (0,73, 2,61)	1,37 (0,76, 2,46)	3,67 (1,02, 13,12)	2,00 (0,5,7,98)	3,00 (0,31, 28,8)	2 (0,18, 22,03)	1,75 (0,51,5,97)	2 (0,18,22,0)
Mortensen 1990	Din	1957-86	1,17 (1,03, 1,32)	1,08 (0,99, 1,18)	2,45 (1,99, 3,03)	1,63 (1,21, 2,1)	NC	NC	0,69 (0,58, 0,83)	1,26 (0,86, 1,8)
Black 1988	EEUU	1972-81	1,5 (0,25, 8,9)	3,50 (0,73, 16,75)	NC	NC	NC	NC	NC	NC
Herrman 1983	Ing	1971-82	0,67 (0,11, 3,96)	NC	3 (0,31, 28,6)	NC	NC	NC	1 (0,14, 7)	NC

Estimadores utilizados: SMR. OTROS: # OR * RR **HR. NC: no consta