

J. Sáiz Ruiz¹
J. Bobes García²
J. Vallejo Ruiloba³
J. Giner Ubago⁴
M. P. García-Portilla González²
Grupo de Trabajo sobre la
Salud Física del Paciente
con Esquizofrenia*

Consenso sobre la salud física del paciente con esquizofrenia de las Sociedades Españolas de Psiquiatría y de Psiquiatría Biológica

¹ Universidad de Alcalá de Henares
Madrid
² Universidad de Oviedo
Oviedo

³ Universidad Central
Barcelona
⁴ Universidad de Sevilla
Sevilla

Introducción. La esquizofrenia se ha asociado tradicionalmente con mayores tasas de comorbilidad física y con un exceso de mortalidad.

Objetivo. Desarrollar un documento de consenso español sobre la salud física de los pacientes con esquizofrenia y las intervenciones necesarias para disminuir la sobremorbilidad y sobremortalidad de estos pacientes.

Método. El proceso de desarrollo ha consistido en: *a)* revisión sistemática de la literatura en la base de datos Medline hasta enero de 2006 y revisión manual de las referencias bibliográficas de los artículos obtenidos; *b)* revisiones de las guías nacionales e internacionales por el comité coordinador y por los médicos especialistas expertos asesores; *c)* reuniones de consenso multidisciplinarias, y *d)* redacción del manuscrito de consenso final.

Resultados. Los pacientes con esquizofrenia comparados con la población general presentan mayores tasas de infecciones (VHB, VHC, VIH), enfermedades endocrino-metabólicas, enfermedades cardíacas y respiratorias (sobremorbilidad) y un mayor riesgo de muerte tanto global como por causas naturales —enfermedades respiratorias, cardiovasculares y oncológicas fundamentalmente (sobremortalidad)—. Por tanto, en este documento se proponen a modo de guía una serie de intervenciones para realizar desde la psiquiatría objeto de disminuir las tasas actuales.

Conclusiones. Dada la sobremorbilidad y sobremortalidad de los pacientes con esquizofrenia es necesario sensibilizar sobre estos aspectos tanto a los médicos de atención primaria como a los especialistas, incluidos los psiquiatras, e incorporar los problemas de salud física a los programas psicoeducativos, a las unidades de adherencia al tratamiento y a las de atención a los trastornos mentales graves.

Palabras clave:
Esquizofrenia. Salud física. Morbilidad. Mortalidad. Guías de intervención.

Actas Esp Psiquiatr 2008;36(5):251-264

Consensus on physical health of patients with schizophrenia from the Spanish Societies of Psychiatry and Biological Psychiatry

Introduction. Schizophrenia has traditionally been associated with higher rates of physical comorbidity and excess mortality.

Objective. To develop a Spanish consensus document concerning the physical health of patients with schizophrenia and the interventions required to reduce the over-morbidity and over-mortality of these patients.

Method. The process consisted of: *a)* systematic review of the literature in the Medline database up to January 2006 and manual review of the bibliographical references of the papers obtained; *b)* reviews of national and international guides by the coordinating committee and medical specialist acting as expert advisors; *c)* multidisciplinary consensus meetings, and *d)* editing of the final consensus document.

Results. Compared to the general population, patients with schizophrenia present higher rates of infection (HBV, HCV, HIV), endocrine/metabolic disorders, cardiac and respiratory diseases (over-morbidity) and higher global death risk, as well as death from natural causes —basically respiratory, cardiovascular and oncological diseases (over-mortality)—. As a guide, therefore, this document proposes a series of interventions to be performed by psychiatrists to reduce the current rates.

Conclusions. Given the over-morbidity and over-mortality of patients with schizophrenia, awareness of these aspects should be increased among primary health-care providers and specialists, including psychiatrists, and physical health problems should be incorporated into psycho-educational programs, and treatment compliance and severe mental disorder treatment units.

Key words:
Schizophrenia. Physical health. Morbidity. Mortality. Intervention guides.

*Luis Agüera, Celso Arango, Manuel Camacho, Mateo Campillo, Jorge Cervilla, Benedicto Crespo, Marina Díaz Marsá, Iñaki Eguiluz, Jesús Ezcurra, Josep Gascón, Manuel Gurpegui, Celso Iglesias, Manuel Martín, Fermín Mayoral, Angel Luis Montejo, José Manuel Olivares, José Orta, Mario Páramo, Lluís San y Manuel Serrano.

Correspondencia:
M. Paz García-Portilla González
Universidad de Oviedo
Facultad de Medicina y Psiquiatría
Julián Clavería, 6
33006 Oviedo
Correo electrónico: albert@uniovi.es

INTRODUCCIÓN

La esquizofrenia se ha asociado históricamente con una mayor vulnerabilidad y mayores tasas de comorbilidad física, así como con un exceso de mortalidad. En concreto se ha demostrado que el 50% de los pacientes esquizofrénicos presentan al menos una enfermedad física o psiquiátrica comórbida. Entre las enfermedades físicas más frecuentes se encuentran enfermedades cardiovasculares, metabólicas, endocrinas, neurológicas, infecciosas y trastornos por abuso de sustancias.

Paralelamente, el interés en las implicaciones que la elevada comorbilidad física tiene sobre los pacientes, su tratamiento y los resultados globales ha ido creciendo. Nasrallah¹ llama la atención sobre el hecho de que la comorbilidad física de los pacientes con esquizofrenia pasa frecuentemente inadvertida y por tanto es infratratada, por lo que en general presentan un elevado riesgo de no recibir los cuidados de salud adecuados. Es una realidad que los pacientes con esquizofrenia tienen un acceso menor a los cuidados médicos, consumen menos cuidados y son peores cumplidores con los tratamientos que la población general.

La insuficiencia de cuidados puede deducirse indirectamente del hecho de que mientras la expectativa media de vida de la población general de Estados Unidos es de 76 años (72 años para los hombres y 80 años para las mujeres), la de los pacientes con esquizofrenia es de 61 años (57 años para los hombres y 65 años para las mujeres), 15 años menos (un 20% menos) que la de la población general². Este exceso de mortalidad es atribuible en un 60% a enfermedades somáticas (enfermedades cardiovasculares y síndrome metabólico), menos de un 28% a suicidio y un 12% a accidentes³.

Esta situación que contrasta con la mejora de la calidad de vida que el tratamiento psicofarmacológico 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 morbilidad en la esquizofrenia.

El objetivo del presente proyecto clinicodocente es desarrollar un documento de consenso sobre la salud física de los pacientes con esquizofrenia y las intervenciones diagnósticas, preventivas y terapéuticas que los psiquiatras deberían realizar para controlar los factores de riesgo modificables que afectan a la salud física y a la esperanza de vida de los pacientes con esquizofrenia en España.

MÉTODO

Este documento de consenso fue impulsado y avalado por las Sociedades Españolas de Psiquiatría y de Psiquiatría Biológica en colaboración con la Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias del Instituto de Salud Carlos III y la Sociedad Española de Médicos de Atención Primaria (SEMERGEN).

Proceso de desarrollo

Para el desarrollo del documento de consenso se realizaron los siguientes pasos:

- Revisión sistemática de la literatura realizada por la Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias del Instituto de Salud Carlos III.
- Revisión de las guías y recomendaciones nacionales e internacionales sobre la salud física y la esquizofrenia por el comité científico.
- Revisión de las guías nacionales e internacionales de prevención, diagnóstico y tratamiento de las distintas patologías identificadas por parte de los médicos especialistas expertos asesores y su adaptación al paciente con esquizofrenia.
- Reuniones de consenso multidisciplinarias.
- Redacción del documento de consenso final.

Revisión sistemática de la literatura por la Agencia Española de Tecnologías Sanitarias del Instituto de Salud Carlos III

El objetivo de la revisión sistemática de la literatura era analizar las pruebas científicas que apoyan las hipótesis de una mayor morbimortalidad por causas físicas y una mayor dificultad en la accesibilidad a los servicios de salud de los pacientes con esquizofrenia frente a la población general.

Se realizó una revisión sistemática de la literatura en la base de datos electrónica Medline hasta enero de 2006, así como una revisión manual de las referencias bibliográficas de los artículos obtenidos para localizar otros que pudieran cumplir los criterios de inclusión⁴. No hubo restricciones de idioma; los términos de la búsqueda se seleccionaron de tal forma que permitiesen la mayor sensibilidad y especificidad posible.

Los criterios de inclusión de los artículos fueron: a) diseño de seguimiento longitudinal de cohortes sin limitaciones respecto al período de seguimiento; b) pacientes con diagnóstico formal de esquizofrenia; c) comparación con población general o con pacientes con otros trastornos mentales, y d) en cuanto a los resultados debía figurar información cuantitativa en forma de incidencia y/o prevalencia en el caso de los estudios de morbilidad, de tasas o riesgo de mor-

talidad por causas generales y/o naturales o contener los datos necesarios para su cálculo en el caso de los estudios de mortalidad, y en forma de medidas objetivas de acceso, utilización o resultados tanto de servicios en general como más concretos (visitas, pruebas diagnósticas y tratamientos) en el caso de los estudios de accesibilidad a los servicios de salud. Se descartaron los artículos duplicados o con redundancias y cuando los mismos pacientes se incluían en más de un artículo se seleccionó el que más información proporcionaba.

Se excluyeron los artículos que no tenían disponible el resumen en Medline y los que estaban específicamente dirigidos a analizar los efectos de los fármacos antipsicóticos o a comparar fármacos antipsicóticos entre sí.

La calidad de las pruebas científicas se categorizó siguiendo las recomendaciones del Oxford Centre for Evidence-Based Medicine (CEBM)⁵ y las empleadas por Marder et al.⁶. Se considera nivel 1 cuando las pruebas científicas proceden de múltiples ensayos clínicos aleatorizados. En el nivel 2 las pruebas científicas proceden de estudios de cohortes, investigación de resultados o ensayos clínicos controlados de baja calidad. Finalmente, en el nivel 3 las pruebas proceden de estudios de casos y controles.

Revisiones de las guías nacionales e internacionales por el comité científico y por los médicos especialistas expertos asesores

En paralelo a la revisión sistemática de la literatura realizada por al Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias, el comité coordinador y los médicos especialistas expertos asesores revisaron las guías y documentos nacionales e internacionales sobre la prevención, diagnóstico y tratamiento de las patologías identificadas en la revisión sistemática de la literatura.

Las guías revisadas por el comité científico fueron la *Physical Health Monitoring of Patients with Schizophrenia*, de Marder et al.⁶; la *Consensus Development Conference on Antipsychotic Drugs and Obesity and Diabetes* de la American Diabetes Association, la American Psychiatric Association, la American Association of Clinical Endocrinologists y la North American Association for the Study of Obesity⁷, las *Medical Morbidity and Mortality in Schizophrenia: Guidelines for Psychiatrists*, de Goff et al.⁸; el *Consensus Summary on Metabolic and Lifestyle Issues and Severe Mental Illness New Connections to Well-Being?*, de Dinan et al.⁹, y el *Belgian Consensus on Metabolic Problems Associated with Atypical Antipsychotics*, de De Nayer et al.¹⁰.

Reuniones de consenso multidisciplinarias

Hubo dos reuniones de consenso. Ambas reuniones fueron multidisciplinarias y asistieron los miembros del comité científico, los representantes de la Agencia Española de Tec-

nología Sanitaria, los médicos especialistas expertos asesores y el grupo de psiquiatras participantes.

En la primera reunión los miembros del comité científico realizaron una presentación sobre el estado actual del problema de salud física específico que habían revisado. Posteriormente se creó un grupo de trabajo para cada especialidad constituido por el médico especialista experto asesor correspondiente y un grupo de psiquiatras participantes. En cada grupo inicialmente el especialista experto asesor realizó una revisión de las pruebas halladas en la revisión bibliográfica que había realizado y formuló recomendaciones basadas en las pruebas. Posteriormente se realizó una discusión de todo el grupo sobre lo que era o no era aplicable o conveniente para ser aplicado a los pacientes con esquizofrenia teniendo en cuenta las características de los pacientes y la disponibilidad y el acceso a los servicios. Finalmente cada grupo presentó un documento con las recomendaciones sobre las intervenciones diagnósticas, de monitorización, preventivas y terapéuticas que deberían realizar los psiquiatras.

En la segunda reunión se discutieron los documentos generados por cada uno de los grupos en la primera reunión y se consensuaron las recomendaciones específicas que debían incorporarse al documento de consenso final.

Análisis estadístico

Para la morbilidad se ha utilizado una estadística descriptiva utilizando las medidas de incidencia, prevalencia y porcentaje de pacientes dada la limitada calidad de la descripción de los resultados, su multiplicidad y la diferente duración de los periodos de seguimiento.

En cuanto a la mortalidad, se obtuvo una medida global del riesgo de mortalidad de los pacientes con esquizofrenia frente a la población de referencia utilizando técnicas de metaanálisis mediante el software SE Stata⁹ (StataCorp LP Texas USA, 1984-2005). El metaanálisis se realizó empleando un modelo conservador de efectos aleatorios. Los estudios se combinaron atendiendo a la uniformidad en las medidas de resultado. El grado de inconsistencia entre los estudios se analizó mediante el estadístico I^2 .¹¹ Asimismo, se utilizaron técnicas de metarregresión para explorar la heterogeneidad en los resultados.

RESULTADOS

Revisión sistemática de la literatura

Enfermedades infecciosas (hepatitis B y C, virus de la inmunodeficiencia humana)

Número de estudios: seis. Hay nueve estudios más que analizan estas patologías en trastornos mentales graves sin concretar la población con esquizofrenia.

Calidad de las pruebas: nivel 2 y 3. Calidad limitada que obliga a cautela notable a la hora de generalizar los resultados.

Hallazgos: menor prevalencia de patología hepática no especificada que de otros trastornos mentales¹² e igual a la de la población general¹³. Mayor prevalencia de portadores de anticuerpos contra el virus de la hepatitis C (VHC) que la población general¹⁴. Mayor prevalencia de infección por virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) que la población general^{15,16} y prevalencia similar a la de otros trastornos mentales graves¹². El conocimiento de la infección por VIH en los pacientes con esquizofrenia es significativamente inferior que el de la población sin trastorno mental y su preocupación por esta enfermedad es escasa^{15,17}.

Los factores de riesgo identificados fueron el uso de drogas por vía parenteral con intercambio de agujas y comportamiento sexual promiscuo y sin protección.

Enfermedades neoplásicas

Número de estudios: nueve.

Calidad de las pruebas: nivel 2 y 3. Calidad limitada que obliga a cautela notable a la hora de generalizar los resultados.

Hallazgos: los resultados muestran importantes diferencias con incidencias en unos casos superiores (cáncer en general¹⁸, mama¹⁹, pulmón y faringe¹⁸) y en otros inferiores (cáncer en general^{20,21}, cáncer en general en hombres²², próstata²³ y piel)²⁴, a las de la población general. Tampoco pudo analizarse, con la información disponible, la existencia de posibles factores protectores en esta población.

Enfermedades endocrinometabólicas

Número de estudios: 23.

Calidad de las pruebas: nivel 2 y 3. Calidad limitada que obliga a cautela notable a la hora de generalizar los resultados.

Hallazgos: a la hora de analizar los resultados de los estudios es necesario señalar que el carácter retrospectivo y la heterogeneidad de sus fuentes de información reducen sensiblemente su validez externa. Sin embargo, el único estudio prospectivo obtuvo los mismos hallazgos que el resto de estudios retrospectivos.

En el caso de la diabetes los estudios demuestran tasas elevadas de diabetes y de intolerancia a la glucosa en estos pacientes²⁵⁻³⁴ y una incidencia y prevalencia de diabetes dos o cuatro veces mayor que la de la población general³⁵⁻³⁹. Además refrendan lo ya conocido: por una parte, la asociación entre la esquizofrenia *per se* y la diabetes (los pacientes sin tratar presentan mayor adiposidad visceral, alteraciones

en la tolerancia a la glucosa y mayor resistencia a la insulina que los controles), y por otra, la existencia de una relación entre los tratamientos antipsicóticos (típicos y atípicos) y la diabetes. Respecto a este último punto los estudios no permiten concluir que el riesgo de diabetes sea mayor con los atípicos o de segunda generación que con los típicos o de primera generación^{26-29,36,40}. Incluso un estudio³⁵ demuestra tasas de incidencia mayores con los típicos. Es necesario señalar, no obstante, que estos pacientes presentan además otros factores que pueden contribuir a la sobrerrepresentación de la diabetes como son la edad, raza no blanca, historia familiar de diabetes, obesidad, sedentarismo, tabaquismo y falta de autocuidado.

En cuanto al síndrome metabólico de nuevo los resultados demuestran unas tasas mayores que las de la población general, en concreto una prevalencia dos a cuatro veces mayor⁴¹⁻⁴⁶. Esta diferencia está relacionada con la edad, sexo y raza. Los estudios concluyen que no se puede relacionar un tipo concreto de antipsicóticos (típicos o atípicos) con el síndrome metabólico, sino que existe una relación inversa entre síndrome metabólico y dosisificación de antipsicóticos (equivalentes de clorpromazina) y directa con el número de fármacos administrados.

Enfermedades neurológicas

Número de estudios: 20.

Calidad de las pruebas: nivel 2 y 3. Calidad limitada que obliga a cautela notable a la hora de generalizar los resultados.

Hallazgos: la prevalencia de ictus en la población con esquizofrenia es igual a la de la población general¹³, si bien entre los pacientes ingresados en el hospital la tasa de patología cerebrovascular es significativamente inferior en los pacientes con esquizofrenia que en los pacientes del Registro Nacional de Pacientes danés.

Los datos sobre epilepsia son controvertidos, mientras que un estudio⁴⁷ encuentra una prevalencia significativamente mayor en los pacientes con esquizofrenia respecto a otros pacientes sin patología mental, el estudio de Gelisse et al.⁴⁸ no encuentra dicha asociación. No hay diferencias en cuanto a la prevalencia de epilepsia entre los pacientes con esquizofrenia y los pacientes con otros trastornos mentales¹². Tampoco hay diferencias en cuanto a la prevalencia de cefaleas (migraña, crónica tensional o aguda tensional) en los pacientes con esquizofrenia respecto a los controles normales⁴⁹.

En cuanto a los trastornos motores, las tasas de síntomas compatibles con parkinsonismo en los pacientes con esquizofrenia son elevadas⁵⁰⁻⁵⁴ y claramente superiores a las descritas en sujetos sin Parkinson⁵⁰. La prevalencia de discinesia espontánea en los pacientes con esquizofrenia que no han recibido tratamiento antipsicótico es elevada y superior a la de la población sana (muchos autores). Finalmente, la pre-

valencia de signos neurológicos menores (alteraciones en la discriminación derecha-izquierda, movimientos en espejo, pobre coordinación y marcha anormal) en los pacientes con esquizofrenia no tratados con antipsicóticos es elevada⁵⁵⁻⁵⁸ y significativamente mayor que la de los controles normales⁵⁷⁻⁵⁸.

Enfermedades cardíacas

Número de estudios: 10.

Calidad de las pruebas: nivel 2 y 3. Calidad limitada que obliga a cautela notable a la hora de generalizar los resultados.

Hallazgos: los resultados de los estudios demuestran que los pacientes con esquizofrenia comparados con la población general presentan una mayor tasa de insuficiencia cardíaca^{50,37}, arritmias³⁷ y síncope³⁷. En cuanto a la incidencia de morbilidad cardiovascular, los estudios demuestran una incidencia mayor de arritmias ventriculares e insuficiencia cardíaca³⁷. Los pacientes tratados con antipsicóticos típicos tienen un riesgo de infarto agudo de miocardio cinco veces mayor que los sujetos control tras ajustar por edad y sexo³⁶. Además se observó una asociación inversa entre el riesgo cardiovascular y la intensidad del uso de fármacos antipsicóticos.

Con respecto a las tasas de tratamiento hospitalario, los pacientes con esquizofrenia comparados con la población del Registro Nacional de Pacientes danés presentaban un aumento de la tasa de ingreso hospitalario para el tratamiento de la hipotensión arterial, asistolia, miocardiopatía y edema pulmonar y una menor tasa de ingreso hospitalario para el tratamiento del infarto agudo de miocardio, la cardiopatía por hipertensión arterial, la hipertensión arterial, la aterosclerosis, fibrilación auricular, bloqueo auriculoventricular completo y angina⁶⁰.

En cuanto a la prevalencia de síntomas de angina y/o infarto agudo de miocardio autodeclarados, tras ajustar por factores clínicos relevantes, la prevalencia de síntomas de angina es significativamente superior en los pacientes con esquizofrenia comparados con la población general⁶¹. Sin embargo, otro estudio¹³ no encuentra que los problemas cardíacos autodeclarados (enfermedad coronaria, infarto agudo de miocardio, angina y otros) sean más frecuentes en los pacientes con esquizofrenia que en los controles ajustados por edad, raza y sexo.

Finalmente, respecto a la duración del intervalo QT los resultados de los tres estudios que lo analizan son discrepantes; mientras que un estudio no encontró diferencias significativas entre los pacientes con esquizofrenia en tratamiento con distintos antipsicóticos y los sujetos sanos controles⁶², otros dos estudios demostraron un aumento significativo del intervalo QT en el grupo de pacientes tratados con antipsicóticos de primera generación, especialmente con determinados fármacos⁶³, y con antipsicóticos en general⁶⁴.

Enfermedades respiratorias

Número de estudios: siete.

Calidad de las pruebas: nivel 2 y 3. Calidad limitada que obliga a cautela notable a la hora de generalizar los resultados.

Hallazgos: la patología respiratoria es frecuente en los pacientes con esquizofrenia. Presentan una tasa superior de síntomas respiratorios y peor función respiratoria⁶¹. Su prevalencia es significativamente superior a la de la población general (asma, enfermedad pulmonar obstructiva crónica [EPOC] y enfisema)¹³ y a la de otros trastornos mentales graves (EPOC)¹². Cuando se ajusta por tratamiento con antipsicóticos la prevalencia del síndrome de apnea del sueño en los pacientes con esquizofrenia es igual a la de otros trastornos mentales graves⁶⁵. La tasa de hospitalización por patología respiratoria (excepto por enfisema y neoplasia pulmonar) en los pacientes con esquizofrenia es superior a la de la población general⁶⁰.

El tabaquismo se relaciona en prácticamente todos los estudios con la presencia de patología respiratoria. En el caso del síndrome de apnea del sueño los antipsicóticos y la obesidad son también factores de riesgo.

Mortalidad

Revisiones sistemáticas/metaanálisis previos

Número de estudios: tres.

Hallazgos: tasas de mortalidad estandarizadas (TME) por causas naturales en esquizofrenia de 1,34 (intervalo de confianza [IC] 95%: 1,31-1,37)⁶⁶, 1,37 (IC 95%: 1,34-1,41)⁶⁷ y 2,3 (IC 95%: 1,8-2,9)⁶⁸. El exceso de mortalidad en los pacientes con esquizofrenia por causas naturales se debe a una mayor presencia de enfermedades respiratorias, digestivas, genitourinarias, cardiovasculares^{66,67}, infecciosas, mentales y endocrinas⁶⁷.

Mortalidad global (por cualquier causa)

Número de estudios: 32. Existe una gran heterogeneidad en la literatura debida a diferencias en el diseño y características de los estudios primarios. La mayoría de los estudios son análisis retrospectivos de registros hospitalarios o de otras bases de datos de los servicios de salud de 17 países (aunque más de la mitad provienen de 5 países) y con grandes diferencias en cuanto a la fecha de inicio de obtención de los datos (desde 1934 a 1995), al período de seguimiento (desde <5 años hasta >30 años) y al volumen de la población analizada (desde 61 hasta 58.761 sujetos).

Hallazgos: el análisis de los 27 estudios^{4,36,69-93} que con 134.485 sujetos aportan datos susceptibles de ser combinados mediante técnicas de metaanálisis indica que los pacientes con esquizofrenia presentan un riesgo de muerte significativamente superior al de la población general (fig. 1).

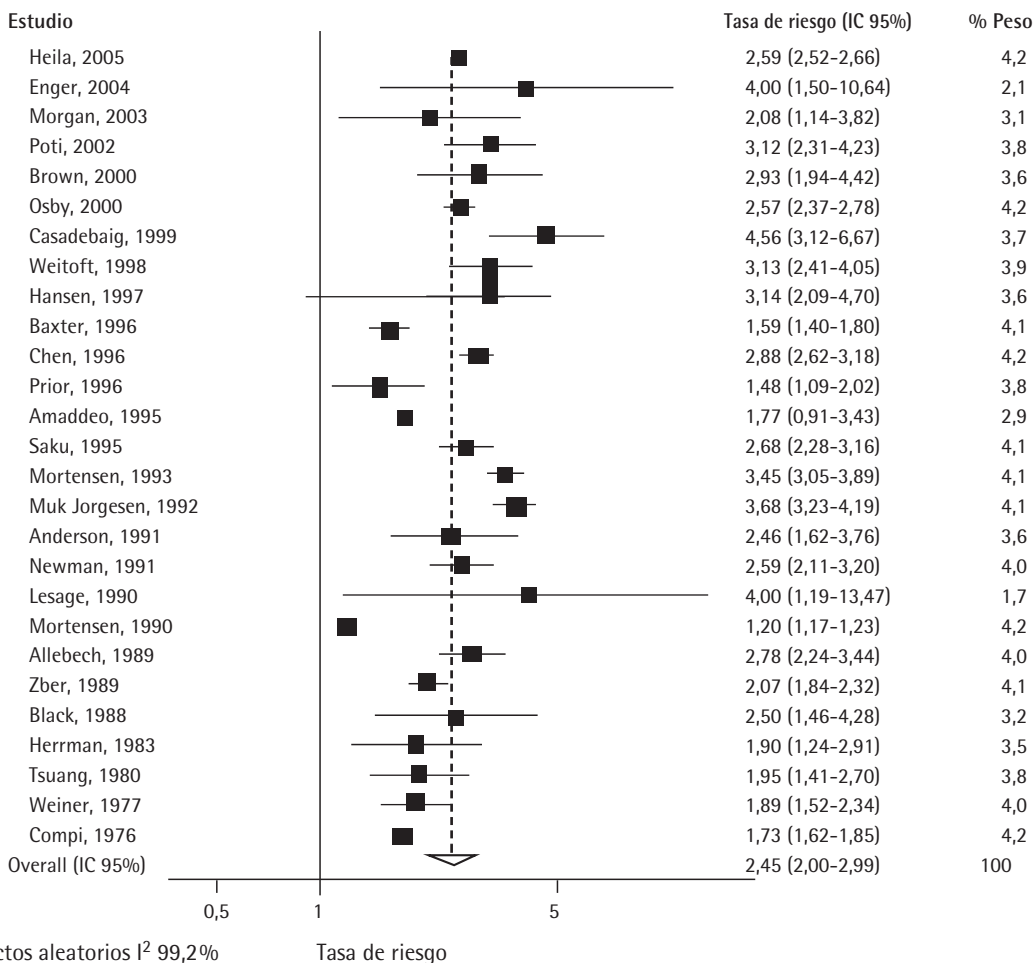


Figura 1 Riesgo de muerte por cualquier causa de los pacientes con esquizofrenia comparado con la población general. IC: intervalo de confianza.

El riesgo de mortalidad frente a la población general es mayor en los hombres (TME: 2,57; IC 95%: 1,88-3,51) frente a las mujeres (TME: 2,38; IC 95%: 1,86-3,04), en los pacientes no institucionalizados (TME: 2,53; IC 95%: 2,16-2,95) frente a los institucionalizados (TME: 2,23; IC 95%: 1,82-2,72), en Asia (TME: 2,52; IC 95%: 2,02-3,13) y Europa (TME: 2,45; IC 95%: 1,91-3,16) frente a Norteamérica (TME: 1,23; IC 95%: 1,85-2,70).

Mortalidad por causas naturales

Número de estudios: de los estudios localizados de mortalidad, 24 estudian la mortalidad por causas naturales^{4,36,71-75,77-79,81,83-90,92-96}. Existe una gran heterogeneidad en la literatura debida a diferencias en el diseño y las características de los estudios primarios. La mayoría de los estudios son análisis retrospectivos de registros hospitalarios o de otras bases de datos de los servicios de salud de 11 países (aunque el 70% provienen de 5 países) y con grandes diferencias en cuanto a la fecha de inicio de obtención de los datos (desde 1934 a 1995) y al período de seguimiento (desde <5 años hasta >30 años).

Hallazgos: el análisis de los 16 estudios^{4,36,71-73,75,77,79,81,83,85,86,88-90,93} susceptibles de ser combinados y analizados mediante técnicas de metaanálisis, que agrupan a 109.793 pacientes, indica que los pacientes con esquizofrenia presentan un riesgo de muerte por causas naturales significativamente superior, en concreto un 82% superior, al de la población general (fig. 2). Las muertes por causas naturales representan el 76% de las muertes globales en los pacientes con esquizofrenia y explican el 65% de exceso de mortalidad de estos pacientes comparados con la población general. Por patologías, las respiratorias, las cardiovasculares y las neoplasias son las patologías físicas que contribuyen de forma más importante al exceso de mortalidad por causas naturales en los pacientes con esquizofrenia. En concreto, las patologías respiratorias son las responsables del 42,4% del exceso de mortalidad, las cardiovasculares del 38%, las neoplasias del 18,5%, las digestivas del 3,2%, las urogenitales del 1,4% y las endocrinas del 0,6%^{4,36,71-75,77-79,81,83,85-86,89,90,93,97}.

Por sexos, los hombres presentan un riesgo de muerte por causas naturales un 61% superior al de la población gene-

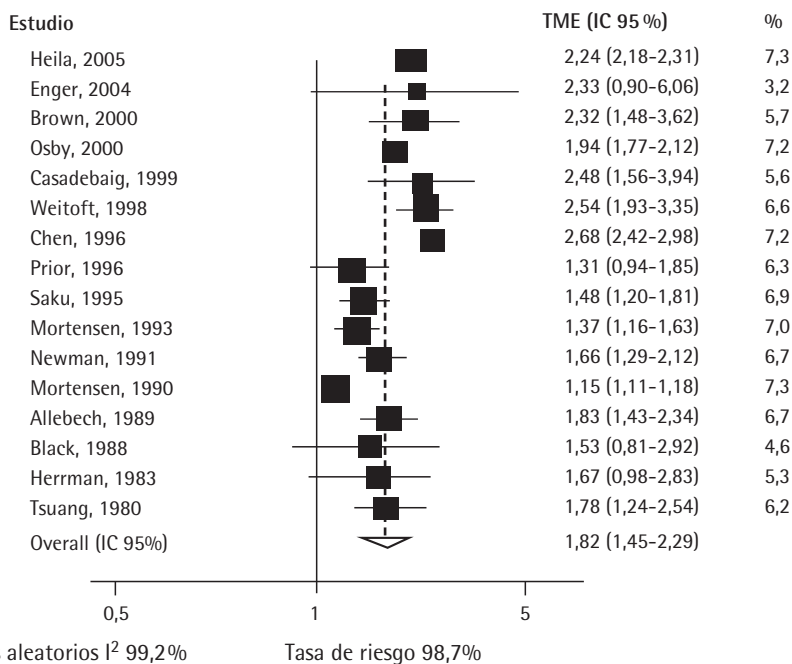


Figura 2 Riesgo de muerte por cualquier causa de los pacientes con esquizofrenia comparado con la población general. IC: intervalo de confianza; TME: tasa de mortalidad estandarizada.

ral, mientras que en las mujeres este riesgo es un 86% superior al de la población general. En cuanto a las causas específicas, los varones presentan tasas significativamente inferiores a las de la población general en cuanto a mortalidad por cáncer y tasas significativamente superiores en cuanto a mortalidad por patología cardiovascular, respiratoria, digestiva, endocrina y urogenital^{4,72-73,77-79,81,83,86,90,96,98,99}. Las mujeres presentan tasas significativamente superiores en cuanto a mortalidad por cáncer, patología cardiovascular en general y enfermedad coronaria en particular, patología respiratoria, digestiva y endocrina^{4,72,73,77-79,81,83,86,90,96,98,99} (tabla 1).

El exceso de riesgo de mortalidad por causas naturales parece haber sufrido un aumento en los últimos años; los estudios cuya fecha de inclusión era posterior a 1980 presentan una TME de 2,56 (IC 95%: 2,30-2,83) frente a una TME de 1,39 (IC 95%: 1,07-1,81) de los estudios con fecha de inclusión anterior o igual a 1980.

Accesibilidad a los servicios de salud

Número de estudios: 14.

Hallazgos: los estudios presentan diferencias metodológicas importantes entre ellos en cuanto a ámbitos y modelos asistenciales, definición de caso, tamaños de muestra o conceptualización de los servicios de salud que se analizan en cada uno de ellos.

En general, los resultados demostraron limitaciones importantes en cuanto al acceso a los servicios de prevención y de tratamiento especializado. En concreto, se ha encontrado un uso menor de determinadas medidas de prevención y menor conocimiento de algunas patologías (peor higiene dental y menos visitas de control dental^{100,101}, menor probabilidad de acudir a visitas de control de riesgo cardiovascular¹⁰², más proporción de fumadores y niveles de con-

| Tabla 1 | Causas de mortalidad natural por sexo: patologías específicas | |
|----------------------------|---|-------------------------|
| Patología | Hombres TME (IC 95%) | Mujeres TME (IC 95%) |
| Cáncer | 0,88 (0,79, 0,98) | 1,17 (1,05, 1,29) |
| Cardiovascular | 1,50 (1,01, 2,21) | 1,76 (1,19, 2,62) |
| Enfermedad coronaria | 1,67 (0,73, 3,78) | 3,19 (1,18, 8,66) |
| Respiratoria | 2,44 (1,94, 3,06) | 2,55 (2,14, 3,04) |
| Digestiva | 2,11 (1,64, 2,70) | 1,67 (1,3, 2,14) |
| Sistema nervioso | 2,15 (0,80, 5,7) | 0,98 (0,31, 3,12) |
| Enfermedad cerebrovascular | 0,99 (0,71, 1,36) | 1,19 (0,70, 2,00) |
| Endocrina | 2,38 (1,13, 5,0) | 2,16 (1,02, 4,6) |
| Urogenital | 1,84 (1,34, 2,53) | 1,36 (0,96, 1,92) |

TME: tasa de mortalidad estandarizada. IC: intervalo de confianza.

sumo de tabaco más elevados¹⁰³ y menor educación y conocimiento de la diabetes^{103,104}), menor probabilidad de pruebas diagnósticas precoces (examen pélvico y citología vaginal en 3 años y de mamografía en 2 años¹⁰⁵ y densitometrías óseas¹⁰⁶), tasas menores de detección de EPOC, hipertensión o diabetes¹⁰⁷, menor probabilidad de determinados tratamientos (terapia hormonal sustitutiva¹⁰⁵, tratamiento de la osteoporosis¹⁰⁶, revascularización, cateterización, betabloqueantes e inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina tras infarto agudo de miocardio^{108,110}), percepción subjetiva de más barreras para acceder a los servicios de salud¹⁰⁰ y mayor gasto sanitario¹¹¹.

Otros estudios, por el contrario, refieren mayor frecuencia de visitas a atención primaria¹⁰² o médico generalista¹⁰⁰, mayor uso de determinadas medidas preventivas y diagnósticas precoces (mayor probabilidad de toma de tensión arterial y de vacunación de la gripe¹⁰⁰) y mayor número de visitas al dentista por problemas dentales¹⁰¹.

Algoritmos de monitorización e intervención sobre los problemas de salud física del paciente con esquizofrenia

A continuación se sintetizan las recomendaciones realizadas por el Comité de Médicos Especialistas Expertos Asesores y los acuerdos finales alcanzados por los psiquiatras participantes sobre las intervenciones diagnósticas, preventivas y terapéuticas que los psiquiatras deberían tener en cuenta respecto a la salud física de sus pacientes con esquizofrenia. En la tabla 2 se recoge el protocolo consensuado de control de la salud física en el paciente con esquizofrenia en tratamiento ambulatorio.

Enfermedades infecciosas (hepatitis B y C, virus de la inmunodeficiencia humana)

Medidas de diagnóstico: en el momento del diagnóstico del trastorno esquizofrénico debería realizarse a todos los pa-

Tabla 2 Protocolo de control de la salud física en el paciente con esquizofrenia en tratamiento ambulatorio

| Parámetros de control | Basal | 3 meses | 6 meses | 12 meses | 18 meses | 24 meses | Observaciones |
|---|-------|---------|---------|----------|----------|----------|--|
| Antecedentes personales y familiares | X | | | | | | |
| Exploración física | X | | | | | | |
| Hábitos tóxicos | X | | | | | | Valoración de deseo de deshabituación y seguimiento de las fases de cambio Si hay diagnóstico de abuso/dependencia: control de orina |
| Función sexual y comportamientos sexuales de riesgo | X | | X | X | X | X | Si hay comportamientos sexuales de riesgo repetir serologías |
| Electrocardiograma | X | | | | | | Seguimiento si hay factores de riesgo cardiovascular |
| Tensión arterial y frecuencia cardíaca | X | | X | X | X | X | |
| Peso, talla (IMC = kg/m ²) y perímetro abdominal | X | | X | X | X | X | |
| Hematimetría | X | | | | | | |
| Bioquímica de sangre (perfil lipídico completo, glucemia, creatinina, función hepática) | X | | | X | | X | Excepto si: > 125 mg/dl glucosa repetir en la siguiente visita Repetir a las 10 semanas y a los 6 meses tras un cambio de tratamiento antipsicótico Repetir si hay incremento de peso > 5 % Repetir si hay prácticas de riesgo |
| Serología (VHB, VHC, VIH, VDRL, papiloma virus) | X | | | | | | |
| Perfil hormonal (TSH, prolactina) | X | | | X | | X | Si hay clínica de galactorrea repetir la determinación de prolactina |
| Valoración de efectos extrapiramidales y discinesia tardía | X | | X | X | X | X | Cada 3 meses si el tratamiento es con antipsicóticos típicos |
| Revisión del tratamiento antipsicótico | X | X | X | X | X | X | |

IMC: índice de masa corporal; VHB: virus de la hepatitis B; VHC: virus de la hepatitis C; VIH: virus de la inmunodeficiencia humana.

cientes, o al menos a aquellos que presenten conductas de riesgo, serología frente al virus de la hepatitis B (VHB) (HBsAg y anticuerpos anti-HBs y anti-HBc), al VHC (anticuerpos anti-VHC) y frente al VIH (anticuerpos anti-VIH). En los pacientes que presenten conductas de riesgo también está indicada la determinación de sífilis (VDRL). En el caso de que el paciente mantenga conductas de riesgo cabe repetir las pruebas periódicas.

En el caso del paciente hospitalizado se deben realizar al ingreso análisis de orina y sedimento.

Medidas de prevención: en el caso de resultados negativos para una o más infecciones:

- Educación en prevención: prevención de la transmisión sexual (sexo seguro), de la parenteral (evitar compartir jeringuillas, intervención en accidentes laborales con vacunación en el caso de la hepatitis B o fármacos antirretrovirales) y de la maternofetal.
- Seguimiento de factores de riesgo (comportamiento sexual: promiscuidad, comercio sexual y sexo no protegido; uso de drogas por vía parenteral: intercambio de jeringuillas).
- En caso de hepatitis B negativa (anti-HBs negativo): recomendar vacunación.

Medidas terapéuticas: si alguna de las infecciones es positiva, derivar al especialista. Además se deben evitar fármacos hepatotóxicos, recomendar la abstinencia de alcohol y tener en cuenta posibles interacciones con medicación antirretroviral.

Enfermedades neoplásicas

Medidas de diagnóstico: incluir en todas las historias clínicas los siguientes datos: antecedentes familiares oncológicos, hábitos sexuales y alimentarios, sedentarismo, índice de masa corporal (IMC), niveles de prolactina y exploración física.

Medidas de prevención: insistir y reforzar el seguimiento de las recomendadas para la población general en el Código Europeo contra el Cáncer (<http://www.todocancer.com>) (tabla 3).

Medidas de tratamiento: tener en cuenta posibles interacciones farmacológicas. En el caso de pacientes con cáncer de pulmón, mama y ovario elegir antipsicóticos que no produzcan hiperprolactinemia. En el caso del cáncer de colon y cérvix evitar antipsicóticos que aumenten el peso.

Enfermedades endocrinometabólicas y cardiovasculares

Medidas de diagnóstico: en el momento del diagnóstico del trastorno esquizofrénico realizar medidas antropométricas y constantes vitales (peso, altura, IMC, perímetro abdominal, tensión arterial y frecuencia cardíaca), analítica en ayunas de al menos 8 h —hematimetría, perfil lipídico completo

Tabla 3

Código Europeo contra el Cáncer

1. No fume; si fuma, déjelo lo antes posible. Si no puede dejarlo, no fume nunca en presencia de no fumadores
2. Evite la obesidad
3. Realice actividad física moderada diariamente
4. Aumente el consumo de frutas y verduras: coma al menos cinco raciones al día. Limite el consumo de alimentos con grasas de origen animal
5. Modere el consumo de alcohol (los varones un máximo de 2 UBE al día; las mujeres un máximo de 1 UBE al día)
6. Evite la exposición excesiva al sol, especialmente los niños y adolescentes
7. Prevenga la exposición a sustancias consideradas cancerígenas
8. Siga los programas de salud pública para prevenir o aumentar la posibilidad de curar un cáncer ya declarado:
 - Mujeres: a partir de los 25 años deberían someterse a pruebas de detección precoz de cáncer de cuello de útero y a partir de los 50 años a pruebas de detección precoz de cáncer de mama
 - Hombres: actualmente no está indicada la detección precoz del cáncer de próstata
 - Mujeres y hombres: vacunación contra el virus de la hepatitis B y a partir de los 50 años deberían someterse a pruebas de detección precoz de cáncer de colon. Actualmente no está indicada la detección precoz del cáncer de pulmón ni del melanoma

Aprobado por la Unión Europea (última revisión el 17 de junio de 2003).

(colesterol, triglicéridos, HDL y LDL colesterol), creatinina basal, glucemia— y electrocardiograma (ECG) en todos los pacientes. Si los resultados son normales repetir anualmente, excepto antropometría y constantes vitales cada 6 meses.

Tras cambio de medicación o aumento de peso repetir estas determinaciones.

Medidas de prevención: insistir y reforzar en estilo de vida saludable (composición dietética adecuada y ejercicio).

Medidas de tratamiento: valorar la conveniencia del fármaco antipsicótico elegido para la condición somática actual. Si no se consigue el control con las medidas preventivas, derivar al médico de cabecera o al especialista correspondiente.

Enfermedades neurológicas (síntomatología extrapiramidal y discinesia tardía)

Medidas de diagnóstico: en todos los pacientes valoración clínica de los síntomas extrapiramidales y de la discinesia tardía con o sin ayuda de instrumentos de evaluación psicométrica (p. ej., la Escala de Acatisia de Simpson-Angus

y la Escala de Movimientos Anormales) cada 3 meses si el tratamiento antipsicótico es de primera generación y cada 6 meses si es de segunda generación.

Medidas de prevención: en los sujetos con más riesgo (hombres jóvenes, primeros episodios, mujeres ancianas, daño neurológico previo, etc.) elegir fármacos antipsicóticos atípicos con bajo perfil de estos efectos adversos.

Medidas de tratamiento: añadir fármacos correctores (benzodiazepinas en el caso de acatisia y anticolinérgicos en el caso de parkinsonismo) y considerar el cambio de antipsicótico por un atípico con perfil bajo de estos efectos adversos.

Enfermedades respiratorias

Medidas de diagnóstico: incluir en la exploración física la auscultación y si está indicado efectuar radiografía de tórax, especialmente si el paciente está ingresado. Ante sospecha de síndrome de apnea del sueño realizar historia clínica específica y valorar del grado de somnolencia diurna mediante cuestionario (p. ej., la Escala de Somnolencia de Epworth).

Medidas de prevención: en todos los pacientes recomendar disminuir/abandonar el consumo de tabaco. En los pacientes con EPOC recomendar vacuna antigripal.

Medidas de tratamiento: ante descompensación respiratoria, ajustar los psicofármacos sedantes y las benzodiazepinas.

Otras patologías

Cataratas: preguntar a los pacientes por cambios en la visión, especialmente visión borrosa y visión de lejos. Si el paciente es mayor de 40 años recomendar revisión anual al oftalmólogo y si es menor de 40 años recomendar visita cada 2 años al oftalmólogo. Si es preciso valorar la posibilidad de cambio por otro antipsicótico.

Bucodental: recomendar revisiones anuales por el odontólogo. Insistir y reforzar los hábitos higienicodentales. Valorar cambio a un antipsicótico que no produzca o produzca menos sequedad de boca.

Agranulocitosis: si es un paciente tratado con clozapina seguir el protocolo específico.

Miocarditis: si es un paciente tratado con clozapina poner atención a la sintomatología positiva de miocarditis (fatiga, disnea, fiebre y palpitaciones) o hallazgos en el ECG como anomalías del intervalo ST e inversión de la onda T. Si se sospecha miocarditis pedir recuento leucocitario y niveles séricos de troponina. Si se diagnostica miocarditis suspender clozapina y derivar al médico de atención primaria.

Decálogo de consenso

1. Las Sociedades Españolas de Psiquiatría y de Psiquiatría Biológica consideran que la afectación de la salud física

de los pacientes con esquizofrenia puede llegar a ser muy importante debido a factores genéticos, factores inherentes a la propia enfermedad, al estilo de vida de estos pacientes y al tratamiento con fármacos antipsicóticos.

2. La Estrategia Europea de Salud Mental y la Organización Mundial de la Salud invitan a mejorar el estado de salud física de los pacientes con trastornos mentales mediante el empleo de medidas de promoción de la salud y preventivas.
3. Los pacientes con esquizofrenia comparados con la población general presentan mayores tasas de infecciones (VHB, VHC y VIH), enfermedades endocrinometabólicas, enfermedades cardíacas y respiratorias (sobremorbilidad) y un mayor riesgo de muerte tanto global como por causas naturales —enfermedades respiratorias, cardiovasculares y oncológicas fundamentalmente —sobremortalidad.
4. Las características de los pacientes con esquizofrenia y la necesidad de tratamiento con fármacos antipsicóticos que pueden incidir negativamente sobre la salud física de los pacientes hacen necesario que los psiquiatras tomen en mayor consideración el estado de salud física de estos pacientes.
5. El estado de salud física de los pacientes con esquizofrenia puede y debe mejorarse desde la psiquiatría con un mayor grado de intervención sobre los factores de salud modificables y con la formación continuada de los psiquiatras clínicos al respecto.
6. Las recomendaciones internacionales y nacionales formuladas recientemente precisan adaptación al contexto español de la asistencia a la salud mental.
7. Para conseguir los objetivos generales y específicos de mejorar la salud física de los pacientes con esquizofrenia se recomiendan actuaciones dirigidas a la prevención, diagnóstico y control y manejo de los factores y comportamientos de riesgo y de las diferentes patologías concomitantes.
8. Con el objeto de mejorar el estado de salud física de los pacientes con esquizofrenia es imprescindible contar con un historial clínico completo y con alternativas terapéuticas integradas que incorporen particularmente la atención a los aspectos de salud física de los pacientes.
9. Es necesario desarrollar y aplicar programas psicoeducativos específicos que incorporen los aspectos de salud física más comúnmente afectados en estos pacientes.
10. Finalmente, las Sociedades Españolas de Psiquiatría y de Psiquiatría Biológica consideran necesario mejorar el acceso de los pacientes con esquizofrenia a los recursos asistenciales y/o de salud, así como el grado de coordinación entre la asistencia especializada y la primaria para el manejo de los problemas de salud física de estos pacientes.

CONCLUSIONES

- Comparado con la población general y con otros trastornos mentales el nivel de salud física de los pacientes con esquizofrenia es peor.
- Los pacientes con esquizofrenia comparados con la población general presentan sobremorbilidad infecciosa, endocrinometabólica, cardíaca y respiratoria, así como un exceso de mortalidad tanto global como por causas naturales (fundamentalmente por enfermedades respiratorias, cardiovasculares y oncológicas).
- Existe la necesidad de sensibilizar sobre estos aspectos tanto a los médicos de atención primaria como a los especialistas, incluidos los psiquiatras.
- Para lograr un manejo más adecuado de los problemas de salud física de estos pacientes es necesario incorporar los problemas de salud física a los programas de psicoeducación, a las unidades de adherencia al tratamiento y a los programas de atención a los trastornos mentales graves.

AGRADECIMIENTOS

Queremos agradecer su colaboración a: J. Amate, C. Bouza, T. López, A. Sarría y R. Alcázar, de la Agencia Española de Tecnología Sanitaria Instituto de Salud Carlos III, que realizaron la exhaustiva revisión sistemática de la literatura; a E. Díaz-Rubio, C. Fernández Pinilla, A. Gual, B. Moreno, S. Moreno, A. Torres y C. Suárez, que constituyeron el Comité de Médicos Especialistas Expertos Asesores; a J. Saiz-Ruiz, J. Bobes, E. Baca-García, M. Bernardo, M. Bousño, M. Gutiérrez, J. Mostaza y J. Sanjuán, que constituyeron el comité científico del proyecto, y a Otsuka Pharmaceuticals y Bristol-Myers Squibb por su apoyo e infraestructura.

BIBLIOGRAFÍA

1. Nasrallah HA. An overview of common medical comorbidities in patients with schizophrenia. *J Clin Psychiatry* 2005;66 (Suppl. 6):3-4.
2. Hennekens CH, Hennekens AR, Hollar D, Casey DE. Schizophrenia and increased risks of cardiovascular diseases. *Am Heart J* 2005;150:1115-21.
3. Brown S, Inskip H, Barraclough B. Causes of the excess mortality of schizophrenia. *Br J Psychiatry* 2000;177:212-7.
4. 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:iii,ix-x:1-51.
5. Oxford Centre for Evidence-Based Medicine. Levels of Evidence 2001. http://www.cebm.net/downloads/Oxford_EBM_Levels_5.rtf.
6. Marder SR, Essock SM, Miller AL, Buchanan RW, Casey DE, Davis JM, et al. Physical health monitoring of patients with schizophrenia. *Am J Psychiatry* 2004;161:1334-49.
7. American Diabetes Association, American Psychiatric Association, American Association of Clinical Endocrinologists, North American Association for the Study of Obesity. Consensus Development Conference on Antipsychotic Drugs and Obesity and Diabetes. *Diabetes Care* 2004;27:596-601.
8. Goff DC, Cather C, Evins E, Henderson DC, Freudenreich O, Copeland PM, et al. Medical Morbidity and Mortality in Schizophrenia: Guidelines for Psychiatrists. *J Clin Psychiatry* 2005; 66:183-94.
9. Dinan T, Thakore J, Citrome L, Gough S, Haddad P, Holt R, et al. Metabolic and lifestyle issues and severe mental illness new connections to well-being? Expert Consensus Meeting, Dublin, 14-15 April 2005. Consensus summary. *J Psychopharmacol* 2005;(19 Suppl.):118-22.
10. De Nayer A, de Hert M, Scheen A, Van Gaal L, Peuskens J. Conference report: Belgian consensus on metabolic problems associated with atypical antipsychotics. *Encephale* 2007;33:197-202.
11. Higgins JPT, Thompson SG, Deeks JJ, Altman DG. Measuring inconsistency in metaanalyses. *Br Med J* 2003;327:557-60.
12. Chafetz L, White MC, 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.
13. Sokal J, Messias E, Dickerson FB, Kreyenbuhl J, Brown CH, Goldberg RW, et al. Comorbidity of medical illnesses among adults with serious mental illness who are receiving community psychiatric services. *J Nerv Ment Dis* 2004;192:421-4.
14. Nakamura Y, Koh M, Miyoshi E, Ida O, Morikawa M, Tokuyama A, 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.
15. Grassi L, Pavanati M, Cardelli R, Ferri S, Peron L. HIV-risk behaviour and knowledge about HIV/AIDS among patients with schizophrenia. *Psychol Med* 1999;29:171-9.
16. Blank MB, Mandell DS, Aiken L, Hadley TR. Co-occurrence of HIV and serious mental illness among medicaid recipients. *Psychiatr Serv* 2002;53:868-73.
17. Grassi L, Biancosino B, Righi R, Finotti L, Peron L. Knowledge about HIV transmission and prevention among Italian patients with psychiatric disorders. *Psychiatr Serv* 2001; 52:679-81.
18. Lichtermann D, Ekelund J, Pukkala E, Tanskanen A, Lonnqvist J. Incidence of cancer among persons with schizophrenia and their relatives. *Arch Gen Psychiatry* 2001;58:573-8.
19. Dalton SO, Mellemkjaer L, Thomassen L, Mortensen PB, Johansen C. Risk for cancer in a cohort of patients hospitalized for schizophrenia in Denmark, 1969-1993. *Schizophr Res* 2005; 75:315-24.
20. Cohen M, Dembling B, Schorling J. The association between schizophrenia and cancer: a population-based mortality study. *Schizophr Res* 2002;57:139-46.
21. Grinshpoon A, Barchana M, Ponizovsky A, Lipshitz I, Nahon D, Tal O, et al. Cancer in schizophrenia: is the risk higher or lower? *Schizophr Res* 2005;73:333-41.
22. Lawrence D, Holman CD, Jablensky AV, Threlfall TJ, Fuller SA. Excess cancer mortality in Western Australian psychiatric patients due to higher case fatality rates. *Acta Psychiatr Scand* 2000;101:382-8.

23. Mortensen PB. Neuroleptic medication and reduced risk of prostate cancer in schizophrenic patients. *Acta Psychiatr Scand* 1992;85:390-3.
24. Goldacre MJ, Kurina LM, Wotton CJ, Yeates D, Seagroatt V. Schizophrenia and cancer: an epidemiological study. *Br J Psychiatry* 2005;187:334-8.
25. Mukherjee S, Decina P, Bocola V, Saraceni F, Scapicchio PL. Diabetes mellitus in schizophrenic patients. *Compr Psychiatry* 1996;37:68-73.
26. Henderson DC, Cagliero E, Gray C, Nasrallah RA, Hayden DL, Schoenfeld DA, et al. Clozapine, diabetes mellitus, weight gain, and lipid abnormalities: a five-year naturalistic study. *Am J Psychiatry* 2000;157:975-81.
27. Dixon L, Weiden P, Delahanty J, Goldberg R, Postrado L, Lucksted A, et al. Prevalence and correlates of diabetes in national schizophrenia samples. *Schizophr Bull* 2000;26:903-12.
28. Lund BC, Perry PJ, Brooks JM, Arndt S. Clozapine use in patients with schizophrenia and the risk of diabetes, hyperlipidemia, and hypertension: a claims-based approach. *Arch Gen Psychiatry* 2001;58:1172-6.
29. Sernyak MJ, Leslie DL, Alarcon RD, Losonczy MF, Rosenheck R. Association of diabetes mellitus with use of atypical neuroleptics in the treatment of schizophrenia. *Am J Psychiatry* 2002;159:561-6.
30. Koro CE, Fedder DO, L'Italien GJ, Weiss SS, Magder LS, Kreyenbuhl 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;325:243.
31. Subramaniam M, Chong SA, Pek E. Diabetes mellitus and impaired glucose tolerance in patients with schizophrenia. *Can J Psychiatry* 2003;48:345-7.
32. Ryan MC, Collins P, Thakore JH. Impaired fasting glucose tolerance in first-episode, drug-naive patients with schizophrenia. *Am J Psychiatry* 2003;160:284-9.
33. Gianfrancesco F, White R, Wang RH, Nasrallah HA. Antipsychotic-induced type 2 diabetes: evidence from a large health plan database. *J Clin Psychopharmacol* 2003;23:328-35.
34. Lamberti JS, Crilly JF, Maharaj K, Olson D, Wiener K, Dvorin S, et al. Prevalence of diabetes mellitus among outpatients with severe mental disorders receiving atypical antipsychotic drugs. *J Clin Psychiatry* 2004;65:702-6.
35. Buse JB, Cavazzoni P, Hornbuckle K, Hutchins D, Breier A, Jovanovic L. A retrospective cohort study of diabetes mellitus and antipsychotic treatment in the United States. *J Clin Epidemiol* 2003;56:164-70.
36. Enger C, Weatherby L, Reynolds RF, Glasser DB, Walker AM. Serious cardiovascular events and mortality among patients with schizophrenia. *J Nerv Ment Dis* 2004;192:19-27.
37. Curkendall SM, Mo J, Glasser DB, Rose Stang M, Jones JK. Cardiovascular disease in patients with schizophrenia in Saskatchewan, Canada. *J Clin Psychiatry* 2004;65:715-20.
38. Cohen D, Dekker JJ, Peen J, Gispens-de Wied CC. Prevalence of diabetes mellitus in chronic schizophrenic inpatients in relation to long-term antipsychotic treatment. *Eur Neuropsychopharmacol* 2006;16:187-94.
39. Carlson C, Hornbuckle K, DeLisle F, Kryzhanovskaya L, Breier A, Cavazzoni P. Diabetes mellitus and antipsychotic treatment in the United Kingdom. *Eur Neuropsychopharmacol* 2006;16:366-75.
40. Ollendorf DA, Joyce AT, Rucker M. Rate of new-onset diabetes among patients treated with atypical or conventional antipsychotic medications for schizophrenia. *Med Gen Med* 2004;6:5.
41. Heiskanen T, Niskanen L, Lyytikäinen R, Saarinen PI, Hintikka J. Metabolic syndrome in patients with schizophrenia. *J Clin Psychiatry* 2003;64:575-9.
42. Basu R, Brar JS, Chengappa KN, John V, Parepally H, Gershon S, et al. The prevalence of the metabolic syndrome in patients with schizoaffective disorder bipolar subtype. *Bipolar Disord* 2004;6:314-8.
43. Cohn T, Prud'homme D, Streiner D, Kameh H, Remington G. Characterizing coronary heart disease risk in chronic schizophrenia: high prevalence of the metabolic syndrome. *Can J Psychiatry* 2004;49:753-60.
44. Saari K, Koponen H, Laitinen J, Jokelainen J, Lauren L, Isohanni M, et al. Hyperlipidemia in persons using antipsychotic medication: a general population-based birth cohort study. *J Clin Psychiatry* 2004;65:547-50.
45. McEvoy JP, Meyer JM, Goff DC, Nasrallah HA, Davis SM, Sullivan L, et al. Prevalence of the metabolic syndrome in patients with schizophrenia: baseline results from the Clinical Antipsychotic Trials of Intervention Effectiveness (CATIE) schizophrenia trial and comparison with national estimates from NHANES III. *Schizophr Res* 2005;80:19-32.
46. De Hert MA, van Winkel R, Van Eyck D, Hanssens L, Wampers M, Scheen A, et al. Prevalence of the metabolic syndrome in patients with schizophrenia treated with antipsychotic medication. *Schizophr Res* 2006;83:87-93.
47. Makikyro T, Karvonen JT, Hakko H, Nieminen P, Joukamaa M, Isohanni M, 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;112:221-8.
48. Gelisse P, Samuelian JC, Genton P. Is schizophrenia a risk factor for epilepsy or acute symptomatic seizures? *Epilepsia* 1999;40:1566-71.
49. Kuritzky A, Mazeh D, Levi A. Headache in schizophrenic patients: a controlled study. *Cephalalgia* 1999;19:725-27.
50. Caligiuri MP, Lohr JB, Panton D, Harris MJ. Extrapyramidal motor abnormalities associated with late-life psychosis. *Schizophr Bull* 1993;19:747-54.
51. Chatterjee A, Chakos M, Koren A, Geisler S, Sheitman B, Woerner M, et al. Prevalence and clinical correlates of extrapyramidal signs and spontaneous dyskinesia in never-medicated schizophrenic patients. *Am J Psychiatry* 1995;152:1724-29.
52. Fenn DS, Moussaoui D, Hoffman WF, Kadri N, Bentounsi B, Tiplane A, et al. Movements in never-medicated schizophrenics: a preliminary study. *Psychopharmacology* 1996;123: 206-10.
53. Cortese L, Caligiuri MP, Malla AK, Manchanda R, Takhar J, Haricharan R. Relationship of neuromotor disturbances to psychosis symptoms in first-episode neuroleptic-naive schizophrenia patients. *Schizophr Res* 2005;75:65-75.
54. McCreddie RG, Srinivasan TN, Padmavati R, Thara R. Extrapyramidal symptoms in unmedicated schizophrenia. *J Psychiatr Res* 2005;39:261-6.

55. Hertzog ME, Birch HG. Neurologic organization in psychiatrically disturbed adolescent girls. *Arch Gen Psychiatry* 1966; 15:590-8.
56. Hertzog ME, Birch HG. Neurologic organization in psychiatrically disturbed adolescents. A comparative consideration of sex differences. *Arch Gen Psychiatry* 1968;19:528-37.
57. Sanders RD, Keshavan MS, Schooler NR. Neurological examination abnormalities in neuroleptic-naive patients with first-break schizophrenia: preliminary results. *Am J Psychiatry* 1994;151:1231-3.
58. Gupta S, Andreasen NC, Arndt S, Flaum M, Schultz SK, Hubbard WC, et al. Neurological soft signs in neuroleptic-naive and neuroleptic treated schizophrenic patients and in normal comparison subjects. *Am J Psychiatry* 1995;152:191-6.
59. McDermott S, Moran R, Platt T, Isaac T, Wood H, Dasari S. Heart disease, schizophrenia, and affective psychoses: Epidemiology of risk in primary care. *Community Mental Health* 2005; 41:747-55.
60. Munk-Jørgensen P, Mortensen PB, Ewald H. The schizophrenia patient in the somatic hospital. *Acta Psychiatr Scand* 2000; 102(Suppl. 407):96-9.
61. Filik R, Sipos A, Kehoe PG, Burns T, Cooper SJ, Stevens H, et al. The cardiovascular and respiratory health of people with schizophrenia. *Acta Psychiatr Scand* 2006;113:298-05.
62. Rettenbacher MA, Eder-Ischia U, Bader A, Edlinger M, Hofer A, Hummer M, et al. QTc variability in schizophrenia patients treated with antipsychotics and healthy controls. *J Clin Psychopharmacol* 2005;25:206-10.
63. Chong SA, Mythily, Lum A, Goh HY, Chan YH. Prolonged QTc intervals in medicated patients with schizophrenia. *Hum Psychopharmacol* 2003;18:647-9.
64. Kitayama H, Kiuchi K, Nejima J, Katoh T, Takano T, Hayakawa H. Long-term treatment with antipsychotic drugs in conventional doses prolonged QTc dispersion, but did not increase ventricular tachyarrhythmias in patients with schizophrenia in the absence of cardiac disease. *Eur J Clin Pharmacol* 1999; 55:259-62.
65. Winkelman JW. Schizophrenia, obesity and obstructive sleep apnea. *J Clin Psychiatry* 2001;62:8-11.
66. Brown S. Excess mortality of schizophrenia. A meta-analysis. *Br J Psychiatry* 1997;171:502-8.
67. Harris EC, Barraclough B. Excess mortality of mental disorder. *Br J Psychiatry* 1998;173:11-53.
68. Neeleman J. A continuum of premature death. Meta-analysis of competing mortality in the psychosocially vulnerable. *Intern J Epidemiol* 2001;30:154-62.
69. Ciompi L, Medvecka J. Comparative study of long-term mortality in the mentally ill. *Schweiz Arch Neurol Neurochir Psychiatr* 1976;118:111-35.
70. Weiner BP, Marvit RC. Schizophrenia in Hawaii: analysis of cohort mortality risk in a multi-ethnic population. *Br J Psychiatry* 1977;131:497-03.
71. Tsuang MT, Woolson RF, Fleming JA. Mortality in patients with schizophrenia and manic-depression. *Br J Psychiatry* 1980;136:239-42.
72. Herrman HE, Baldwin JA, Christie D. A record-linkage study of mortality and general hospital discharge in patients diagnosed as schizophrenic. *Psychol Med* 1983;13:581-93.
73. Black DW. Mortality in schizophrenia: The Iowa record-linkage study. *Psychosomatics* 1988;29:55-60.
74. Zilber N, Schufman N, Lerner Y. Mortality among psychiatric patients the groups at risk. *Acta Psychiatr Scand* 1989;79: 248-56.
75. Allebeck P. Schizophrenia: a life-shortening disease. *Schizophr Bull* 1989;15:81-9.
76. Lesage AL, Trapani V, Tanseila M. Excess mortality by nature causes of Italian schizophrenia patients. *Eur Arch Psychiatr Neurol Sc* 1990;239:361-5.
77. Mortensen PB, Juel K. Mortality and causes of death in schizophrenic patients in Denmark. *Acta Psychiatr Scand* 1990; 81:372-7.
78. Anderson C, Connelly J, Johnstone EC, Owens GC. Disabilities and circumstances of schizophrenic patients- a follow up study: cause of death. *Br J Psychiatry* 1991;159(S 13):30-3.
79. Newman SC, Bland RC. Mortality in a cohort of patients with schizophrenia: a record linkage study. *Can J Psychiatry* 1991; 36:239-45.
80. Munk-Jørgensen P, Mortensen PB. Incidence and other aspects of the epidemiology of schizophrenia in Denmark, 1971-87. *Br J Psychiatry* 1992;161:489-95.
81. Mortensen PB, Juel K. Mortality and causes of death in first admitted schizophrenic patients. *Br J Psychiatry* 1993;163: 183-9.
82. Amadeo F, Bisoffi G, Bonizzato P, Micciolo R, Tansella M. Mortality among patients with psychiatric illness a ten year case register study in an area with a community-based system of care. *Br J Psychiatry* 1995;166:783-8.
83. Saku M, Tokudome S, Ikeda M, Kono S, Makimoto K, Uchimura H, et al. Mortality in psychiatric patients, with a specific focus on cancer mortality associated with schizophrenia. *Int J Epidemiol* 1995;24:366-72.
84. Baxter DN. The mortality experience of individuals on the Salford Psychiatric Case Register. I. All-cause mortality. *Br J Psychiatry* 1996;168:772-9.
85. Chen WJ, Huang YJ, Yeh LL, Rin H, Hwu HG. Excess mortality of psychiatric inpatients in Taiwan. *Psychiatry Res* 1996;62: 239-50.
86. Prior P, Hassall C, Cross KW. Causes of death associated with psychiatric illness. *J Public Health Med* 1996;18:381-9.
87. Hansen V, Arnesen E, Jacobsen BK. Total mortality in people admitted to a psychiatric hospital. *Br J Psychiatry* 1997;170: 186-90.
88. Weitoft G, Gullberg A, Rosen M. Avoidable mortality among psychiatric patients. *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol* 1998; 33:430-37.
89. Casadebaig F, Philippe A. Mortality among schizophrenic patients. 3 years follow-up of a cohort. *Encephale* 1999;25: 329-37.
90. Osby U, Correia N, Brandt L, Ekbohm A, Sparén P. Mortality and causes of death in schizophrenia in Stockholm County, Sweden. *Schizophr Res* 2000;45:21-8.
91. Politi P, Piccinelli M, Klersy C, Madini S, Segagni LG, Fratti C, et al. Mortality in psychiatric patients 5 to 21 years after hospital admission in Italy. *Psychol Med* 2002;32:227-37.
92. Morgan MG, Scully PJ, Youssef HA, Kinsella A, Owens JM, Waddington JL. 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.
93. Heila H, Haukka J, Suvisaari J, Lonnqvist J. Mortality among patients with schizophrenia and reduced psychiatric hospital care. *Psychol Med* 2005;35:725-32.
94. Bralet MC, 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;26:32-41.
95. Babidge NC, 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.
96. Joukamaa M, Heliövaara M, Knekt P, Aromaa A, Raitasalo R, Lehtinen V. Mental disorders and cause-specific mortality. *Br J Psychiatry* 2001;179:498-02.
97. Allebeck P, Wistedt B. Mortality in Schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry* 1986;43:650-3.
98. Lawrence D, Holman CDJ, Jablensky AV, Threlfall TJ, Fuller SA. Excess cancer mortality in Western Australian psychiatric patients due to higher case fatality rates. *Acta Psychiatr Scand* 2000;101:382-8.
99. Lawrence DM, Holman S, Jablensky AV, Hobbs MST. Death rate from ischaemic heart disease in Western Australian psychiatric patients 1980-1998. *Br J Psychiatry* 2003;182:31-6.
100. Dickerson FB, McNary SW, Brown CH, Kreyenbuhl J, Goldberg RW, Dixon LB. Somatic healthcare utilization among adults with serious mental illness who are receiving community psychiatric services. *Med Care* 2003;41:560-70.
101. McCreddie RG, Stevens H, Henderson J, Hall D, McCaul R, Filik R, et al. The dental health of people with schizophrenia. *Acta Psychiatr Scand* 2004;110:306-10.
102. Osborn DP, King MB, Nazareth I. Participation in screening for cardiovascular risk by people with schizophrenia or similar mental illnesses: cross sectional study in general practice. *BMJ* 2003;326:1122-3.
103. Dixon LB, Kreyenbuhl JA, Dickerson FB, Donner TW, Brown CH, Wohlheiter K, et al. A comparison of type 2 diabetes outcomes among persons with and without severe mental illnesses. *Psychiatr Serv* 2004;55:892-00.
104. Dickerson FB, Goldberg RW, Brown CH, Kreyenbuhl JA, Wohlheiter K, Fang L, et al. Diabetes knowledge among persons with serious mental illness and type 2 diabetes. *Psychosomatics* 2005;46:418-24.
105. Lindamer LA, Buse DC, Auslander L, Ünützer J, Bartels SJ, Jeste DV. A comparison of gynecological variables and service use among older women with and without schizophrenia. *Psychiatr Serv* 2003;54:902-04.
106. Bishop JR, Alexander B, Lund BC, Klepser TB. Osteoporosis screening and treatment in women with schizophrenia: a controlled study. *Pharmacotherapy* 2004;24:515-21.
107. Craddock-O'Leary J, Young AS, Yano EM, Wang M, Lee ML. Use of general medical services by VA patients with psychiatric disorders. *Psychiatr Serv* 2002;53:874-8.
108. Druss BG, Bradford DW, Rosenheck RA, Radford MJ, Krumholz HM. Mental disorders and use of cardiovascular procedures after myocardial infarction. *JAMA* 2000;283:506-11.
109. Young JK, Foster DA. Cardiovascular procedures in patients with mental disorders. *JAMA* 2000;283:3198-9.
110. Druss BG, Bradford WD, Rosenheck RA, Radford MJ, Krumholz HM. Quality of medical care and excess mortality in older patients with mental disorders. *Arch Gen Psychiatry* 2001;58:565-72.
111. Jones DR, Macias C, Barreira PJ, Fisher WH, Hargreaves WA, Harding CM. Prevalence, severity, and co-occurrence of chronic physical health problems of persons with serious mental illness. *Psychiatr Serv* 2004;55:1250-7.