

Luis Gutiérrez-Rojas^{1,2}
José R. Azanza³
Miquel Bernardo⁴
Luis Rojo⁵
Francisco Mesa⁶
José M. Martínez-Ortega²

Prevalencia del síndrome metabólico en pacientes españoles con esquizofrenia y sobrepeso. El estudio CRESSOB

¹Psychiatry Service, San Cecilio University Hospital.

²CTS-549 Research Group, Institute of Neurosciences, Center for Biomedical Research (CIBM), University of Granada, Granada, Spain.

³Clinical Investigation Unit, University Hospital, University of Navarra, Pamplona, Navarra, Spain.

⁴Institut d'Investigacions Biomèdiques August Pi i Sunyer (IDIBAPS), Barcelona, Spain. Centro de Investigación Biomédica en Red de Salud Mental (CIBERSAM), Spain. Psychiatry Department, Hospital Clinic de Barcelona, Barcelona, Spain. Department of Psychiatry & Clinical Psychobiology, University of Barcelona, Barcelona, Spain.

⁵Psychiatric Unit, Hospital La Fe, Valencia, Spain.

⁶Department of Neurosciences, Medical Unit, Pfizer España, Alcobendas, Madrid, Spain.

Introducción: El síndrome metabólico (SM) (obesidad visceral, dislipemia, hiperglucemia e hipertensión) se ha convertido en uno de los mayores retos de salud pública en todo el mundo. Los pacientes con esquizofrenia son más propensos a sufrir SM que la población general.

Objetivos: El objetivo principal de este estudio fue analizar la prevalencia del SM en pacientes españoles con esquizofrenia y sobrepeso y comparar el mejor método para calcular la prevalencia de SM en esta población. Un objetivo secundario del estudio CRESSOB fue determinar si la presencia del síndrome metabólico (SM) está asociada o no con la remisión clínica de la esquizofrenia.

Método: El estudio de control del riesgo metabólico y cardiovascular en pacientes con esquizofrenia y sobrepeso (CRESSOB) es un estudio a 12 meses, prospectivo y naturalístico, que incluye 110 centros de salud mental seleccionados al azar. Cada centro seleccionó cuatro pacientes consecutivos con diagnóstico de esquizofrenia, según los criterios DSM-IV TR y que además tuvieran sobrepeso (índice de masa corporal (IMC) > 25 kg/m²). Para evaluar la prevalencia del SM se analizaron los resultados de la línea de base del estudio CRESSOB. Se utilizaron las definiciones del programa Nacional de Educación sobre el Colesterol (NCEP-ATP III), de la Federación Internacional de Diabetes (FID) y de la Asociación Americana del Corazón, el Pulmón y la Sangre (AHA/NHLBI) para establecer la presencia de SM. La escala de los Síndromes Positivo y Negativo (PANSS) se utilizó para determinar el porcentaje de pacientes en remisión. El funciona-

miento psicosocial se midió mediante la Evaluación Global de Funcionamiento (GAF).

Resultados: Se incluyeron en el estudio un total de 391 pacientes (edad media 40,5 años, 63,8% de hombres). El 75,9% de los pacientes no cumplía los criterios de remisión, utilizando los elementos seleccionados de la PANSS. La puntuación media del GAF fue de 52,7 (desviación estándar (DE) de 15,4). En total, el 59,0% de los varones y el 58,3% de las mujeres cumplían los criterios del NCEP-ATP III, el 71,1% de los varones y el 65,8% de las mujeres cumplieron con los criterios de la FID y el 70,1% de los varones y el 65,1% de las mujeres cumplieron con los criterios de la AHA/NHLBI. Los pacientes que cumplieron los criterios de remisión fueron más jóvenes, tenían un índice de masa corporal más bajo y una puntuación superior en el GAF.

Conclusiones: El SM es altamente prevalente en pacientes españoles con esquizofrenia que tienen sobrepeso. Dado que el síndrome metabólico es un factor de riesgo importante para la enfermedad cardiovascular, estos pacientes deben recibir una monitorización clínica adecuada para este síndrome.

Palabras clave: Esquizofrenia, Síndrome metabólico, Sobrepeso, Enfermedades cardiovasculares

Actas Esp Psiquiatr 2014;42(1):9-17

Prevalence of Metabolic Syndrome in Spanish Patients with Schizophrenia and Overweight. The CRESSOB Study

Introduction: Metabolic syndrome (MS) (visceral obesity, dyslipidemia, hyperglycemia, and hypertension), has become one of the major public-health challenges

Correspondencia:
Luis Gutiérrez-Rojas,
M.D., Department of Psychiatry and Institute of Neurosciences, Center for Biomedical Research (CIBM), Universidad de Granada
Av. Madrid 11, E-18071
Granada, Spain.
Correo electrónico: gutierrezrojas@hotmail.com

worldwide. Patients with schizophrenia are more likely to suffer from MS than the general population.

Objective: The primary aim of this study was to analyze the prevalence of MS in Spanish patients with schizophrenia and overweight and to compare the best method to calculate the MS prevalence in this population.

A secondary aim of the CRESSOB study was to determine whether the presence of the metabolic syndrome (MS) is associated or not with clinical remission of schizophrenia.

Methods: The Control of Metabolic and Cardiovascular Risk in Patients with Schizophrenia and Overweight (CRESSOB) study is a 12-month, prospective, naturalistic study including 110 community mental health clinics selected at random. Each site enrolled four consecutive patients with a diagnosis of schizophrenia, according to DSM-IV TR criteria, and who were overweight (Body Mass Index (BMI) >25 kg/m²). To assess the prevalence of MS we analyzed the baseline results of the CRESSOB study. The National Cholesterol Education Program (NCEP-ATP III), the International Diabetes Federation (IDF) and the American Heart Association/National Heart, Lung, and Blood Institute (AHA/NHLBI) definitions were used to establish the presence of MS. The Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS) was used to determine the percentage of patients in remission. Psychosocial functioning was measured by the Global Assessment of Functioning (GAF) scale.

Results: A total of 391 patients were enrolled in the study (mean age 40.5 years, 63.8% men). 75.9% of the patients did not meet criteria for remission, using the selected PANSS items. The mean GAF score was 52.7 (Standard Deviation (SD) 15.4). Overall, 59.0% of males and 58.3% of females fulfilled the NCEP-ATP III criteria, 71.1% of males and 65.8% of females fulfilled the IDF criteria and 70.1% of males and 65.1% of females fulfilled the AHA/NHLBI criteria. The patients who fulfilled remission criteria were younger, had a lower BMI, and a higher GAF score.

Conclusions: MS is highly prevalent in Spanish patients with schizophrenia who are overweight. Given that metabolic syndrome is an important risk factor for cardiovascular disease, these patients should receive appropriate clinical monitoring for this syndrome.

Key Words: Schizophrenia, Metabolic Syndrome, Overweight, Cardiovascular Disease

El síndrome metabólico (SM) se define por un grupo de características clínicas que incluyen una mayor adiposidad abdominal o visceral, dislipidemia aterogénica, hipertensión y desregulación de glucosa o diabetes mellitus (DM). El SM ha sido objeto de debate en cardiología y endocrinología durante más de dos décadas, pero en los últimos años ha habido un aumento repentino de publicaciones en esta área.

Tabla 1	Criterios Diagnósticos para el Síndrome Metabólico		
FACTOR DE RIESGO	NCEP/ATP III	FID	AHA/NHLBI
Obesidad abdominal			
·Hombres	>102 cm	>94 cm	>102 cm
·Mujeres	>88 cm	>80 cm	>88 cm
Triglicéridos en ayuno *	≥150 mg/dl	≥150 mg/dl	≥150 mg/dl
HDL *			
·Hombres	<40 mg/dl	<40 mg/dl	<40 mg/dl
·Mujeres	<50 mg/dl	<50 mg/dl	<50 mg/dl
Presión sanguínea**	≥130/85 mmHg	≥130/85 mmHg	≥130/85 mmHg
Glucosa en ayunas***	≥110 mg/dl	≥100 mg/dl	≥100 mg/dl
Deben estar presentes tres o más criterios para establecer un diagnóstico.			
*O tratamiento específico para esta anomalía lipídica			
**O bajo medicación antihipertensiva			
***O en tratamiento con insulina o medicación hipoglucémica.			

Las causas del SM no se comprenden del todo, pero la adiposidad visceral y la resistencia a la insulina juegan papeles destacados.¹

Pueden ser utilizados diferentes criterios diagnósticos para evaluar el SM y no hay consenso en cuanto a criterios de referencia para los pacientes con esquizofrenia. Las definiciones más comúnmente utilizadas para el SM son la del *Adult Treatment Panel III* (ATP III) del *National Cholesterol Education Program*² y los criterios modificados de ATP III de la *American Heart Association/National Heart, Lung, and Blood Institute* (AHA/NHLBI), que reducen el umbral de glucosa en ayunas a 100 mg/dl.³ Una definición más reciente de la Federación Internacional de Diabetes (FID) hizo hincapié en la importancia de la circunferencia de la cintura, usando criterios más estrictos y específicos étnico/raciales⁴. (Tabla 1).

Desde que se publicara en 2003 el primer artículo sobre SM en pacientes con esquizofrenia, encontramos disponibles más de 30 estudios. Los estudios con muestras más grandes mostraron una prevalencia del SM entre el 44,6% (n=240) (Cohn et al., 2004) y el 35,8% (n=1231),⁵ utilizando los criterios del ATP III y entre el 33,9% (n= 2270)⁶ y el 28,8% (n=508)⁷ utilizando criterios de la AHA, (ver¹ para más detalles).

En España, se han publicado hasta la fecha tres estudios sobre prevalencia del SM, dos de ellos estudian específicamente los pacientes con esquizofrenia. En el primero, que incluyó pacientes en una unidad de pacientes hospitalizados, la prevalencia del SM fue del 19%.⁸ En otro estudio, la tasa entre los pacientes ambulatorios fue del 24,6%.⁹ El tercer estudio encontró una prevalencia del 27% de SM en pacientes psiquiátricos con diversos diagnósticos.¹⁰ En los tres casos, se utilizaron criterios ATP III. En comparación

con la población general, los pacientes con esquizofrenia tienen dos o tres veces más riesgo de padecer SM^{11,12}. La prevalencia del SM también es alta en pacientes con otros trastornos psiquiátricos, como el trastorno bipolar, (ver ¹³ para una revisión).

Los factores que supuestamente aumentan el riesgo de SM en pacientes con esquizofrenia son: factores de riesgo genético,¹⁴ estilo de vida inactivo,¹⁵ pobres hábitos dietéticos, nivel más bajo de adiponectina,¹⁶ alto índice de masa corporal (IMC)¹⁷ y enfermedad de duración prolongada.^{7,18} Algunos de los fármacos antipsicóticos de segunda generación causan, en distinta medida, dislipidemia, aumento de peso y diabetes, especialmente la clozapina y la olanzapina^{9,19-23}, pero no la ziprasidona^{24,25}.

El SM se reconoce cada vez más como una de las principales causas de mortalidad relacionada con enfermedad cardiovascular y morbilidad, tanto en población general como en personas con esquizofrenia.^{3,5,8,26,27} El SM se asocia con un riesgo cuatro veces mayor de desarrollar diabetes²⁸ y un triple aumento del riesgo de morir por enfermedad cardíaca coronaria;²⁹ se ha asociado incluso con deterioro cognitivo.³⁰ En resumen, el SM se considera una enfermedad compleja muy difícil de controlar y con mal pronóstico. Por lo tanto, debe prestarse una atención especial al SM en pacientes con enfermedades mentales graves.

El objetivo de este análisis transversal es determinar la prevalencia de SM en un subgrupo de pacientes españoles de alto riesgo que padecen esquizofrenia y sobrepeso y analizar las diferencias en la prevalencia en función de los criterios diagnósticos utilizados para SM.

Un objetivo secundario de este análisis es estudiar si la presencia de SM se asoció o no con la remisión clínica transversalmente en la esquizofrenia.

MÉTODO

Pacientes

El estudio sobre control del riesgo metabólico y cardiovascular en pacientes con esquizofrenia y sobrepeso (CRESSOB) es un estudio a 12 meses, observacional, prospectivo, de etiqueta abierta, multicéntrico y naturalístico, que incluyó 110 centros de salud mental seleccionados según la densidad de población geográfica con el fin de representar a todo el país. El estudio se realizó entre junio de 2007 y junio de 2009. Se excluyeron pacientes menores de 18 años de edad y los que sufrían retraso mental o deterioro cognitivo grave. Todos los pacientes incluidos dieron su consentimiento informado por escrito, como se señala en el protocolo para pacientes aprobado por la Junta de Revisión Institucional de la Universidad de Navarra, después de que el procedimiento se hubiese explicado completamente. Este estudio cumplió con los principios de la Declaración de Helsinki en relación con la investigación médica en seres humanos.³¹ El estudio

no interfirió con la decisión de los investigadores sobre el tratamiento más adecuado para los pacientes.

Instrumentos y procedimientos de evaluación

Cada centro reclutó cuatro pacientes consecutivos con diagnóstico de esquizofrenia, trastorno esquizofreniforme o esquizoafectivo, siendo evaluados en cada entrevista mediante la versión clínica de la Entrevista Clínica Estructurada,³² según lo determinado por los criterios establecidos en el Manual Diagnóstico y Estadístico de los Trastornos Mentales, Cuarta Edición, texto revisado (DSM-IV-TR)³³ y con sobrepeso (definido como $IMC > 25 \text{ kg/m}^2$) a la entrada del estudio. El IMC fue calculado según los criterios del *National Institutes of Health (NIH)*³⁴ (*Clinical WHO guidelines*, 1998) y se establecieron cuatro grupos: bajo peso ($IMC < 18,5$), peso normal ($IMC = 18,5-24,9$), sobrepeso ($IMC = 25-29,9$) y obesidad ($IMC \geq 30$).

Variables sociodemográficas y clínicas

En la entrevista inicial, se recogió la siguiente información: datos sociodemográficos (sexo, edad, estado civil, número de hermanos e hijos, años de estudios, profesión y situación laboral) y datos clínicos (edad de inicio de los síntomas, edad al momento del diagnóstico y duración de la enfermedad), historia clínica, antecedentes de riesgo cardiovascular personales y familiares, abuso de sustancias (tabaco, alcohol y drogas ilegales), hábitos de salud (hábitos alimenticios y actividad física), examen físico (peso, talla, circunferencia de cintura, medida a nivel del ombligo, y presión arterial). Se recogió una muestra de sangre en ayunas para evaluar glucosa, colesterol total, colesterol de lipoproteínas de alta densidad (HDL), colesterol de lipoproteínas de baja densidad (LDL) y triglicéridos. Se realizó un análisis transversal de los datos de la sesión inicial con el fin de determinar la prevalencia del SM. El criterio principal en este estudio a la hora de considerar la presencia de SM fue la definición del *National Cholesterol Educative Program (NCEP/ATP III)*.

También se aplicaron los criterios de la Federación Internacional de Diabetes (FID) y los de la *American Heart Association/National Heart, Lung, and Blood Institute (AHA/NHLBI)* (Tabla 1).

La gravedad clínica se determinó usando la versión española³⁵ de la escala de los síndromes positivo y negativo (PANSS) para la esquizofrenia.³⁶ La escala PANSS se usó también para determinar la remisión transversal.³⁷ Los nuevos criterios de remisión de la escala PANSS se corresponden con la puntuación ≤ 3 en todos los elementos siguientes (usando la escala del 1 al 7). El componente temporal se excluyó porque el análisis fue transversal.

- Psicoticismo: P1: Delirios; P3: Conducta alucinatoria; G9: Inusuales contenidos del pensamiento.

- Desorganización: P2: Desorganización conceptual; G5: Manierismos y posturas.
- Síntomas negativos: N1: Embotamiento afectivo; N4: Retraimiento social; N6: Ausencia de espontaneidad y fluidez en la conversación.

La escala de evaluación de la actividad global (GAF) es una escala numérica utilizada para calificar el funcionamiento social, ocupacional y psicológico de los pacientes. Tiene un solo elemento, que se puntúa entre 1 y 100. Una puntuación ≥ 60 se considera como umbral para funcionamiento adecuado.³⁸

Análisis estadístico

Se realizó un análisis estadístico utilizando el paquete estadístico SAS en su versión 8.2. El tamaño de la muestra se calculó sobre la base del criterio de valoración principal (prevalencia del SM). Se estimó un tamaño muestral de 450 pacientes utilizando una prueba de dos colas con un intervalo de confianza del 95% y distribución normal para muestras grandes. El porcentaje observado de pacientes monitorizados en los diferentes factores de riesgo modificables, tendría por lo tanto una precisión no inferior a $\pm 4,6\%$ con respecto al porcentaje esperado de 50% (porcentaje que maximiza el tamaño de la muestra).

Se analizaron las variables cualitativas y cuantitativas con medidas de tendencia central (media, mediana) y de dispersión (95% intervalo de confianza [IC]). Las variables cualitativas se definieron de acuerdo a sus frecuencias absolutas y relativas. Las variables dimensionales y las frecuencias se compararon mediante pruebas paramétricas o no paramétricas, según correspondiese. La prevalencia individual del SM se estimó por el método directo, calculando los intervalos de confianza correspondientes al 95%. Se examinó la asociación entre variables demográficas y clínicas y el SM y sus componentes usando χ^2 -cuadrado y la prueba t de Student. Todas las pruebas estadísticas fueron de dos colas y se consideró una $p \leq 0,05$ como estadísticamente significativa.

Se utilizó la regresión logística binaria para analizar la asociación entre la condición de un diagnóstico positivo de SM con variables clínicas y el curso de enfermedad. Todos los modelos de regresión logística se adaptaron bien según la prueba de bondad de ajuste de Hosmer-Lemeshow.³⁹

RESULTADOS

Características demográficas y diagnósticas

Se incluyeron en el estudio un total de 391 pacientes. Siete pacientes fueron excluidos del análisis debido a que su IMC era $< 25 \text{ kg/m}^2$. Finalmente, se consideraron evaluables 384. De ellos, el 77,7% cumplió los criterios para el diagnóstico de esquizofrenia, el 18,8% para el trastorno esquizoafectivo y el 3,4% para el trastorno esquizofreniforme. La

edad media fue de 40,5 años (DE 10,6) y el 63,8% fueron varones. Las características demográficas de los pacientes se muestran en la Tabla 2.

Según los criterios de la Organización Mundial de la Salud (OMS), el 66,7% de los pacientes eran obesos (clase I de obesidad [IMC=30,0-34,9 kg/m^2]: 40,0%, clase II [IMC=35,0-39,9 kg/m^2]: 17,6%, y clase III [IMC $\geq 40,0 \text{ kg/m}^2$]: 9,1%). Los parámetros físicos de los pacientes se muestran en la Tabla 3.

Síndrome Metabólico

Los datos para determinar la prevalencia de SM (NCEP/ATP III) estaban disponibles en 251 pacientes (65,5%). En este subgrupo, la prevalencia de SM fue del 59,5% (NCEP/ATP III). Los porcentajes de sujetos con SM en esquizofrenia y el grupo de trastornos esquizoafectivos fueron de 61,2% y 60,8%, respectivamente. No se observaron diferencias significativas entre los grupos.

Tabla 2	Características demográficas de los pacientes
TOTAL (384)	
Edad¹	349
Media de años (DE)	40,5 (10,6)
<30	56 (16%)
30-40	120 (34,4%)
40-50	105 (30,1%)
>50	68 (19,5%)
Género¹	367
N (%) masculino	234 (63,8%)
Años de escolarización¹	338
Media de años (DE)	11,2 (4,3)
Estado ocupacional¹	374
Activo	67 (18,0%)
Desempleado	62 (16,6%)
Pensionista	162 (43,3%)
Otros	83 (22,1%)
Duración de la enfermedad¹	318
Media de años (DE)	13,7 (9,1)
Fumador¹	383
N (%)	206 (53,8%)
Abuso de sustancias¹	379
N (%)	41 (10,8%)
Hábitos alimenticios¹	376
Control de calorías	77 (20,5%)
Control de la sal	28 (7,5%)
Evitación de grasas/Col.	103 (27,2%)
Consumo de fibra alimenticia.	154 (41,4%)
Ejercicio físico¹	378
Ninguno	109 (28,8%)
Ligero	167 (44,2%)
Medio	77 (20,4%)
Intenso	18 (4,8%)
Muy intenso	7 (1,9%)

¹=pacientes evaluables en estos datos

Tabla 3	Parámetros físicos de los pacientes
TOTAL (384)	
Peso ¹	373
Media kg (DE)	93,4 (17,9)
IMC ¹	37,5
Media kg /m ² (DE)	32,6 (5,2)
Circunferencia de cintura ¹	311
Media cm (DE)	113,2 (17,0)
Presión sanguínea sistólica ¹	338
Media mmHg (DE)	128,8 (16,8)
Presión sanguínea diastólica ¹	338
Media mmHg (DE)	79,3 (10,5)
Blood Pressure ¹	338
Optima (<120 / <80)	64 (18,9%)
120-129 / 80-84	64 (18,9%)
130-139 / 85-89	85 (25,1%)
140-159 / 90-99	101 (29,9%)
160-179 / 100-109	19 (5,6%)
≥180 / ≥110	5 (1,5%)
Colesterol total ¹	325
Media mg/dl (DE)	216,4 (48,0%)
Colesterol HDL ¹	264
Media mg/dl (DE)	51,8 (44,7)
HDL < 40♀-50♂ mg/dl	117 (44,8%)
Triglicéridos ¹	307
Media mg/dl (DE)	171,4 (96,0)
TAG ≥ 150 mg/dl	162 (52,8%)
Glucosa en ayunas ¹	324
Media mg/dl (DE)	101,9 (25,4)
Glucosa ≥ 100 mg/dl	139 (42,9%)

¹=pacientes evaluables con estos datos

La figura 1 muestra la prevalencia de factores de riesgo en pacientes con o sin SM (NCEP/ATP III) ($p < 0,0001$ para todos los factores). El criterio más cumplido fue la obesidad abdominal. La prevalencia de los componentes del SM (NCEP/ATP III) por género y para la muestra total se muestra en la Tabla 4. Esta tabla también muestra la prevalencia del SM calculada de acuerdo con los demás criterios. Los varones tenían una mayor proporción de presión arterial alta en comparación con las mujeres. La prevalencia de SM aumentó significativamente con la edad y el peso para ambos sexos (Tabla 4).

La puntuación de la PANSS también fue utilizada para determinar el porcentaje de sujetos en remisión. Al inicio del estudio, el porcentaje de pacientes que cumplían los criterios de remisión fue de 22,5% ($n=81$). Se realizaron análisis adicionales para determinar si existía asociación entre la proporción de pacientes que cumplen los criterios de remisión completa y los cinco parámetros del SM. Únicamente se encontraron diferencias en un criterio, en el que fue mayor la proporción de pacientes con glucosa ≥ 100 mg/dl (o en tratamiento para la diabetes) en el grupo de pacientes que no cumplen los criterios de remisión en comparación con aquellos que cumplieron este criterio (59,2% frente a 45,5%, $p=0,026$).

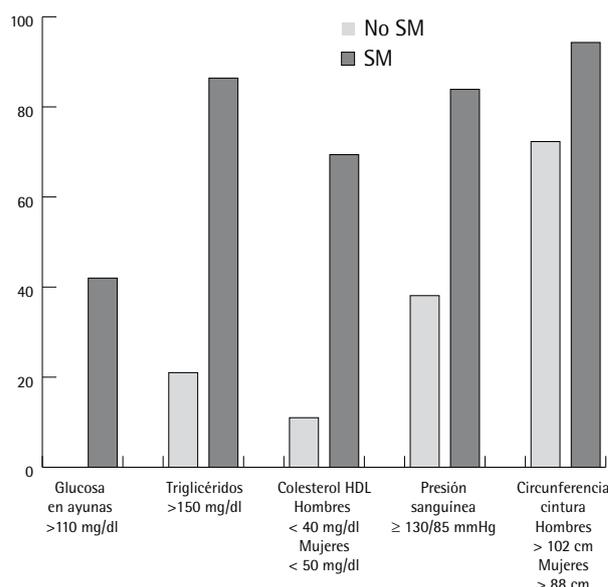


Figura 1

Prevalencia del SM en pacientes con o sin criterios del SM-NCEP/ATP III

El análisis de regresión logística no logró encontrar factores (variables sociodemográficas, hábitos de salud, variables clínicas, etc.) que estuvieran asociados con la SM, utilizando en el modelo tanto los criterios del NCEP-ATP III como los de la FID.

Remisión transversal y Evaluación Global del Funcionamiento

Se calculó una remisión transversal en 352 pacientes. La proporción de pacientes que no cumplían con los criterios de remisión completa fue del 75,9% ($n=267$). Hay tres parámetros asociados a los criterios de remisión: estos pacientes fueron más jóvenes, pesaban menos y tenían una puntuación más alta en la escala GAF (véase la tabla 5).

Se aplicó la GAF a 343 pacientes. La puntuación media de la GAF fue 52,7 (DE 15,4) 95% IC (51,0-54,3); 211 pacientes (61,5%) tuvieron una puntuación en la escala GAF por debajo de 60.

Resultados principales, fortalezas y limitaciones del estudio

El SM es altamente prevalente entre los pacientes con esquizofrenia que tienen sobrepeso. A la luz de los resultados anteriores, podemos afirmar que tener sobrepeso dobla el riesgo de padecer SM. Más aún, los criterios del NCEP/ATP-III son los menos conservadores, de tal forma que la AHA/NHLBI o la FID señalarían niveles más altos. Los pacientes con SM tienen un efecto muy negativo en la función global medida mediante la escala GAF. No existe asociación entre los criterios de remisión y la condición de padecer SM.

Tabla 4	Prevalencia de SM (Todos los criterios) y sus componentes (NCEP/ATP III) por género y en la muestra total									
	TOTAL (384)			Hombres (234)			Mujeres (133)			p
Edad (Años)	40,5 (10,6)			39,1 (10,6)			43,0 (10,4)			0,0006
Media (DE) IC95%	(39,4 ; 41,6)			(37,7 ; 40,6)			(41,1 ; 44,8)			
	N=349			N=212			N=123			
Peso (kg)	93,4 (17,9)			99,0 (17,6)			84,5 (14,5)			<0,0001
Media (DE) IC95%	(91,6 ; 95,2)			(96,7 ; 101,3)			(82,0 ; 87,0)			
	N=373			N=225			N=131			
	N ¹	n	% ²	N ¹	n	% ²	N ¹	n	% ²	
CircunferenciaCintura	310	268	86,5	190	159	83,7	108	99	91,7	0,0520
Triglicéridos	294	177	60,2	184	113	61,4	97	56	57,7	0,5490
HDL	261	117	44,8	161	71	44,1	93	43	46,2	0,7414
Presión sanguínea	341	225	66,0	211	151	71,6	115	64	55,7	0,0037
Glucosa	294	72	24,5	181	43	23,8	101	25	24,8	0,8513
	N ³	n	% ²	N ³	n	% ²	N ³	n	% ²	
NCEP/ATP III	257	153	59,5	166	98	59,0	84	49	58,3	0,9150
FID	231	160	69,3	152	108	71,1	79	52	65,8	0,4138
AHA/NHLBI	261	180	69,0	167	117	70,1	86	56	65,1	0,4231

N¹=pacientes evaluables con datos suficientes para calcular SM (NCEP/ATP III)
 %² Porcentaje calculado respecto a los pacientes evaluables (n/N)
 N³=pacientes evaluables en estos datos
 Nota: en los grupos masculino y femenino solo aparecen los datos de los pacientes evaluados en hábitos alimenticios.

Tabla 5	Variables asociadas con los criterios de remisión clínica		
	No Remisión (267)	Remisión (87)	p
Edad (años) ¹	247	75	0,0258
Media (DE)	41,2 (11)	38,2 (10,4)	
IC 95%	(39,8; 42,5)	(36,0; 40,3)	
Peso(Kg) ¹	259	83	0,0454
Media (DE)	94,7 (18,5)	90,2 (15,9)	
IC 95%	(92,5; 97,0)	(86,7; 93,7)	
GAF ¹	258	81	<0,0001
Media (DE)	48,5 (13,7)	65,9 (13,2)	
IC 95%	(46,8; 50,1)	(63,0; 68,9)	

¹=pacientes evaluables en estos datos

Una de las fortalezas de este estudio es la alta tasa de participación, debido al hecho de que se han utilizado diferentes criterios diagnósticos para el cálculo de la prevalencia del SM en pacientes con esquizofrenia. Por otra parte, nuestro estudio implica una muestra específica de alto riesgo metabólico, ya que sólo se incluyeron los pacientes con esquizofrenia que tenían sobrepeso.

Las limitaciones de este estudio incluyen el hecho de que los datos para calcular la prevalencia del SM se obtu-

vieron sólo desde el 65% de los participantes y el hecho de que se trate de un estudio transversal; los resultados longitudinales se publicarán en un documento de investigación futura.

Prevalencia del síndrome metabólico

Hasta donde sabemos, este es el primer estudio que analiza la prevalencia de SM en un subgrupo específico de pacientes con esquizofrenia que tienen sobrepeso. Nuestra intención final es identificar las características particulares de este subgrupo de alto riesgo.

La prevalencia del SM en nuestra muestra es ligeramente superior a la prevalencia informada por muchos estudios norteamericanos^{21,40} y considerablemente más alta que la informada por otros estudios europeos.^{11,12,41,42} La prevalencia encontrada (59,5%) es también mayor que la hallada en estudios previos en España: 24,6%⁹ o 27%,¹⁰ usando los mismos criterios diagnósticos (ATP III). Esto nos lleva a la conclusión provisional de que los sujetos españoles con esquizofrenia y sobrepeso tienen el doble de riesgo de presentar SM. Si comparamos nuestros resultados con los encontrados para muestras amplias de población española, tanto en población que asistía a centros de atención primaria (n=4.232; prevalencia: 22,6%⁴³) o en población general trabajadora (n=7256; prevalencia: 10,2%⁴⁴), la alta prevalencia observada en nuestro estudio es muy notable, hasta seis veces mayor.

Así mismo, en comparación con estudios sobre trastorno bipolar realizados en América^{45,48} y en España,⁴⁹ la prevalencia del SM en nuestro estudio fue notablemente mayor.

Al contrario que otros autores,¹⁷ no encontramos diferencias de género en relación a la prevalencia del SM. El análisis individual de cada uno de los criterios diagnósticos del SM implicó diferencias en términos de presión sanguínea por sí sola, encontrándose hipertensión más frecuentemente en hombres que en mujeres. Bobes informa de un hallazgo similar.⁹

El peso y la edad son los factores más importantes asociados con una mayor prevalencia del SM, un punto revelado también por estudios previos.⁹ Sorprendentemente, cuando se utiliza el análisis multivariante según diferentes modelos de regresión logística no se encontró una asociación entre el diagnóstico de SM y las variables clínicas, incluyendo los hábitos alimenticios y el ejercicio físico. Este hallazgo puede explicarse, al menos en parte, por el hecho de que no hay una gran diferencia en los comportamientos del subgrupo de pacientes incluidos en nuestro estudio (esquizofrenia con sobrepeso).

Los diferentes criterios diagnósticos para evaluar el SM

Como se esperaba cuando se utilizan criterios de diagnóstico estrictos -como los de la FID o de la AHA, a diferencia de los de la ATP III (véase la Tabla 1)- las tasas de prevalencia pueden aumentar un 10%. Tal diferencia se debe tener en cuenta al comparar estudios, por ejemplo, la prevalencia de nuestro estudio (59%) sería consonante con una cifra del 69% en base a criterios diagnósticos alternativos.

En otros estudios recientes que aplican los criterios de la ATP III no aparecen diferencias tan grandes en las tasas de prevalencia, posiblemente debido a que las poblaciones de la muestra no se restringen a pacientes esquizofrénicos con sobrepeso.^{11,17} Podríamos suponer que las diferencias en la prevalencia del SM (cuando se evalúan con diferentes herramientas) son mayores cuando la población de estudio se limita a los pacientes psiquiátricos con sobrepeso.

De acuerdo con nuestros resultados, podemos decir que los criterios de diagnóstico de la FID y la AHA/NHLBI, que sólo difieren en criterios de obesidad abdominal, muestran tasas de prevalencia que son casi iguales y aproximadamente 10 puntos porcentuales más altas que la NECP/ATP III, que es la única que valora la hiperglucemia basal. Este último criterio (hiperglucemia basal) es el más sensible para diagnosticar SM (ninguno de los pacientes que no cumplieron este criterio fueron diagnosticados de SM, ver figura 1), por tanto, creemos que aunque esta escala es más conservadora, los médicos deberían utilizarla porque incluye un punto de corte más alto para el criterio más sensible que implica el síndrome metabólico. Según nuestros resultados la obesidad abdominal es muy prevalente pero poco discriminativa en el diagnóstico de este síndrome.

Síndrome metabólico y remisión de la enfermedad

En nuestra muestra un 75,9% de pacientes no cumplieron los criterios de remisión, este resultado es mayor que el de otros estudios con muestras más amplias, como el estudio SOHO (61,8%)⁵⁰ y el estudio ESFERA (55,2%),⁵¹ pero en estos casos no se incluían sólo pacientes con sobrepeso y usaban criterios diferentes para evaluar la remisión.

No hemos encontrado ningún artículo que estudiara la relación entre SM y la condición de cumplimiento de los criterios de remisión. Otro estudio encontró que los pacientes con esquizofrenia y SM tenían más psicopatología (medida con la escala PANSS) y mayor gravedad (medida con el CGI) pero no estudiaban específicamente los criterios de remisión.⁵² El único parámetro del SM que puede asociarse con la remisión de la enfermedad es la hiperglucemia. Por lo tanto, podemos concluir que el SM afecta seriamente a la salud física pero no está demasiado asociado a los criterios actuales de remisión (que se basan en algunos parámetros de la escala PANSS). Creemos que es muy importante incluir algunos parámetros físicos en futuros criterios de remisión de la enfermedad, concretamente en pacientes con esquizofrenia y sobrepeso. Algunos investigadores afirman que los pacientes que cumplen estos criterios tienen una mayor mejora funcional que aquellos que presentan estabilidad clínica.⁵³

Aunque no encontramos asociación entre los criterios de SM y la remisión de la esquizofrenia, nuestro análisis encontró asociación entre bajo peso y remisión (ver tabla 5), este hallazgo puede deberse a limitaciones metodológicas del estudio. Es posible que los pacientes que no cumplieran criterios para la remisión de la esquizofrenia estuvieran tratados con dosis mayores de antipsicóticos (o con varias combinaciones de fármacos al mismo tiempo), especialmente con los que están asociados al SM, como la clozapina o la olanzapina,¹⁹⁻²³ lo que podría explicar el mayor peso y la mayor asociación con el SM. Este resultado es similar a otro estudio español que encontró un mayor riesgo de enfermedades coronarias (pero no una mayor prevalencia de SM) en pacientes con esquizofrenia y síntomas deficitarios.⁵⁴

Como conclusión, este estudio muestra que el SM es más prevalente en una muestra relativamente joven de pacientes españoles con esquizofrenia y sobrepeso. Dado que el SM es un importante factor de riesgo para enfermedades cardiovasculares, tales pacientes deberían recibir una monitorización clínica apropiada a esta condición. Se han desarrollado diferentes protocolos de consenso^{18,19,22,55} para ayudar a los clínicos a asegurar que las personas con esquizofrenia reciban un cuidado oportuno y efectivo para sus trastornos físicos. La literatura sugiere que las personas con esquizofrenia son menos propensas a recibir el mismo nivel de servicios recomendados, como en el caso de las exploraciones físicas, y tienen más probabilidad de percibir limitaciones en la atención que las personas sin un trastorno mental grave.^{8,56,57} Por lo tanto, todos los profesionales de la salud implicados en el cuidado de un paciente con

esquizofrenia, incluyendo el tratamiento psiquiátrico, pueden contribuir al control de trastornos metabólicos.

CONFLICTO DE INTERESES

El Prof. Dr. M. Bernardo ha sido portavoz y miembro de los consejos asesores de Bristol-Myers Squibb, Eli Lilly, Janssen-Cilag, Mylan, Organon y Pfizer. Dr. L. Gutiérrez-Rojas de Bristol-Myers Squibb, Janssen-Cilag, Astra-Zeneca, Otsuka, Lundbeck y Pfizer. El resto de los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

RECONOCIMIENTOS

Este estudio ha sido patrocinado por Pfizer. Pfizer contribuyó y aprobó el diseño del estudio y la redacción final del manuscrito. Una CRO fue contratada por Pfizer para dirigir el estudio, incluyendo logística, seguimiento, gestión de datos y análisis estadístico. Pfizer supervisó el proceso completo del estudio. Fue financiado en parte por el Gobierno de Cataluña, Comissionat per Universitats i Recerca del Departament d'Innovació, Universitats i Empresa (DIUE) 2009SGR1295 y por el Instituto de Salud Carlos III, Centro de Investigación Biomédica en Red de Salud Mental, CIBERSAM

BIBLIOGRAFÍA

- De Hert M, Schreurs V, Vancampfort D, Van Winkel R. Metabolic syndrome in people with schizophrenia: a review. *World Psychiatry*. 2009;8:15-22.
- Expert Panel on Detection and Evaluation of Treatment of High Blood Cholesterol in Adults. Executive summary of the third report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) expert panel on detection, evaluation and treatment of high blood cholesterol in adults (Adult Treatment Panel III). *JAMA*. 2001;285:2486-97.
- Grundy SM, Cleeman JI, Daniels SR, Donato KA, Eckel RH, Franklin BA, et al.; American Heart Association; National Heart, Lung, and Blood Institute. Diagnosis and management of the metabolic syndrome: an American Heart Association/National Heart, Lung, and Blood Institute Scientific Statement. *Circulation*. 2005;112:2735-52.
- Alberti KGMM, Zimmet P, Shaw J. Metabolic syndrome - a new world-wide definition. A consensus statement from the International Diabetes Federation. *Diabetic Med*. 2006;23:469-80.
- Meyer JM, Nasrallah HA, McEvoy JP, Goff DC, Davis SM, Chakos M, et al. The Clinical Antipsychotic Trials of Intervention Effectiveness (CATIE) Schizophrenia Trial: clinical comparison of subgroups with and without the metabolic syndrome. *Schizophr Res*. 2005;80:9-18.
- De Hert M, Schreurs V, Sweers K, Van Eyck D, Hanssens L, Sinko S, et al. Typical and atypical antipsychotics differentially affect long-term incidence rates of the metabolic syndrome in first-episode patients with schizophrenia: a retrospective chart review. *Schizophr Res*. 2008;101:295-303.
- Schorr SG, Slooff CJ, Bruggeman R, Taxis K. Incidence of metabolic syndrome and its reversibility in a cohort of schizophrenic patients followed for one year. *J Psychiatr Res*. 2009;43:1106-11.
- Bernardo M, Cañas F, Banegas JR, Casademont J, Riesgo Y, Varela C. Prevalence and awareness of cardiovascular risk factors in patients with schizophrenia: a cross-sectional study in a low cardiovascular disease risk geographical area. *Eur Psychiatry*. 2009;24:431-41.
- Bobes J, Arango C, Aranda P, Carmena R, Garcia-Garcia M, Rejas J; CLAMORS Study Collaborative Group. Cardiovascular and metabolic risk in outpatients with schizophrenia treated with antipsychotics: Results of the CLAMORS Study. *Schizophr Res*. 2007;94:375-6.
- Sicras-Mainar A, Blanca-Tamayo M, Rejas-Gutiérrez J, Navarro-Artieda R. Metabolic syndrome in outpatients receiving antipsychotic therapy in routine clinical practice: a cross-sectional assessment of a primary health care database. *Eur Psychiatry*. 2008;23:100-8.
- De Hert M, 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.
- De Hert M, van Winkel R, Van Eyck D, Hanssens L, Wampers M, Scheen A, et al. Prevalence of diabetes, metabolic syndrome and metabolic abnormalities in schizophrenia over the course of the illness: a cross-sectional study. *Clin Pract Epidemiol Ment Health*. 2006;2:14.
- McIntyre RS, Danilewitz M, Liauw SS, Kemp DE, Nguyen HT, Kahn LS, et al. Bipolar disorder and metabolic syndrome: An international perspective. *J Affect Disord*. 2010;126:366-87.
- De Leon J, Diaz FJ. Planning for the optimal design of studies to personalize antipsychotic prescriptions in the post-CATIE era: the clinical and pharmacoepidemiological data suggest that pursuing the pharmacogenetics of metabolic syndrome complications (hypertension, diabetes mellitus and hyperlipidemia) may be a reasonable strategy. *Schizophr Res*. 2007;96:185-97.
- Zhu S, St-Onge MP, Heshka S, Heymsfield SB. Lifestyle behaviors associated with lower risk of having the metabolic syndrome. *Metabolism*. 2004;53:1503-11.
- Bai YM, Chen TT, Yang WS, Chi YC, Lin CC, Liou YJ, et al. Association of adiponectin and metabolic syndrome among patients taking atypical antipsychotics for schizophrenia: a cohort study. *Schizophr Res*. 2009;111:1-8.
- John AP, Koloth R, Dragovic M, Lim SCB. Prevalence of metabolic syndrome among Australians with severe mental illness. *Med J Aust*. 2009;190:176-9.
- De Hert M, Dekker JM, Wood D, Kahl KG, Holt RI, Möller HJ. Cardiovascular disease and diabetes in people with severe mental illness position statement from the European Psychiatric Association (EPA) supported by the European Association for the study of Diabetes (EASD) and the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Psychiatry*. 2009;24:412-24.
- American Diabetes Association; American Psychiatric Association; American Association of Clinical Endocrinologists. North American Association for the Study of Obesity Consensus development conference on antipsychotic drugs and obesity and diabetes. *J Clin Psychiatry*. 2004;65:267-72.
- De Hert M, Hanssens L, Wampers M, Wampers M, Van Eyck D, Scheen A, Peuskens J. Prevalence and incidence rates of metabolic abnormalities and diabetes in a prospective study of patients treated with second-generation antipsychotics. *Schizophr Bull*. 2007;33:823-30.
- 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 Clinical Antipsychotic Trial of Intervention Effectiveness (CATIE) schizophrenia trial and comparison with national estimates from NHANES III. *Schizophr Res*. 2005;80:19-32.
- Rodríguez-Artalejo F, Baca E, Esmatjes E, Merino-Torres

- JF, Monereo S, Moreno B, et al. Assessment and control of metabolic and cardiovascular risk in patients with schizophrenia. *Med Clin*. 2006;127:542-8.
23. Stahl M, Mignon L, Meyer JM. Which comes first: atypical antipsychotic treatment or cardiometabolic risk? *Acta Psychiatr Scand*. 2009;171-9.
24. McIntyre RS, Cragin L, Sorensen S, Naci H, Baker T, Roussy JP. Comparison of metabolic and economic consequences of long-term treatment of schizophrenia using ziprasidone, olanzapine, quetiapine and risperidone in Canada: a cost effectiveness analysis. *J Eval Clin Pract*. 2010;16:744-55.
25. Meyer JM, Davis VG, Goff DC, McEvoy JP, Nasrallah HA, Davis SM, et al. Change in metabolic syndrome parameters with antipsychotic treatment in the CATIE Schizophrenia Trial: prospective data from phase 1. *Schizophr Res*. 2008;101:273-86.
26. Eckel RH, Grundy SM, Zimmet PZ. The metabolic syndrome. *Lancet*. 2005;365:1415-28.
27. Hennekens CH. Increasing global burden of cardiovascular disease in general populations and patients with schizophrenia. *J Clin Psychiatry*. 2007;68:4-7.
28. Hanley AJ, Karter AJ, Williams K, Festa A, D'Agostino Jr RB, Wagenknecht LE, et al. Prediction of type 2 diabetes mellitus with alternative definitions of the metabolic syndrome: the Insulin Resistance Atherosclerosis Study. *Circulation*. 2005;112:3713-21.
29. Lakka HM, Laaksonen DE, Lakka TA, Niskanen LK, Kumpusalo E, Tuomilehto J, et al. The metabolic syndrome and total and cardiovascular disease mortality in middle-aged men. *JAMA*. 2002;288:2709-16.
30. Nasrallah HA. Linkage of cognitive impairments with metabolic disorders in schizophrenia. *Am J Psychiatry*. 2010;167:1155-7.
31. World Medical Association (WMA) Declaration of Helsinki. Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects (2004) <http://www.wma.net/e/policy/b3.htm>.
32. First MB, Spitzer RL, Gibbon M, Williams JBW. Structured Clinical Interview for DSM-IV Axis I Disorders—Clinician Version (SCID-I-CV). New York State Psychiatric Institute, Biometrics Research Department, New York, NY, 1996.
33. American Psychiatric Association. Diagnostic and statistical manual of mental disorders (4th ed., Text Revision). Washington, DC, 2000.
34. Clinical Guidelines on the Identification, Evaluation, and Treatment of Overweight and Obesity in Adults: The Evidence Report. http://www.nhlbi.nih.gov/guidelines/obesity/ob_gdlns.htm.
35. Peralta V, Cuesta M. Psychometric properties of the Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS) in schizophrenia. *Psychiatr Res*. 1994;53:31-40.
36. Kay SR, Fiszbein A, Opler LA. The positive and negative syndrome scale (PANSS) for schizophrenia. *Schizophr Bull*. 1987;13:261-76.
37. Andreasen NC, Carpenter WT, Kane JM, Lasser RA, Marder SR, Weinberger DR. Remission in Schizophrenia: Proposed Criteria and Rationale for Consensus. *Am J Psychiatry*. 2005;162:441-9.
38. Endicott J, Spitzer RL, Fleiss JL, Cohen J. The Global Assessment Scale: A procedure for measuring overall severity of psychiatric disturbances. *Arch Gen Psychiatry*. 1976;33:766-71.
39. Hosmer DW, Lemeshow S. Applied Logistic Regression, 2nd edn. New York: John Wiley & Sons Inc, 2000.
40. 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.
41. Hägg S, Lindblom Y, Mjörndal T, Adolfsen R. High prevalence of metabolic syndrome among a Swedish cohort of patients with schizophrenia. *Int Clin Psychopharmacol*. 2006;21:93-8.
42. Heiskanen T, Niskanen L, Lyytikäinen R, Saarinen PI, Hintikka J. Metabolic syndrome in patients with schizophrenia. *J Clin Psychiatry*. 2003;64:575-9.
43. Ascaso JF, Gabriel R, Franch J, Godoy A, Fernández de Bobadilla J, Ortega R, et al. Grado de concordancia de los distintos criterios que definen el síndrome metabólico en el estudio DESIRE. *Av Diabetol*. 2004;20:23.
44. Alegria E, Cordero A, Laclaustra M, Grima A, León M, Casanovas JA, et al. Prevalence of metabolic syndrome in the Spanish working population: MESYAS registry. *Rev Esp Cardiol*. 2005;58:797-806.
45. Fagiolini A, Frank E, Scott JA, Turkin S, Kupfer DJ. Metabolic syndrome in bipolar disorder: findings from the Bipolar Disorder Center for Pennsylvanians. *Bipolar Disord*. 2005;7:424-30.
46. Heiskanen TH, Niskanen LK, Hintikka JJ, Koivumaa-Honkanen HT, Honkalampi KM, Haatainen KM, et al. Metabolic syndrome and depression: a cross-sectional analysis. *J Clin Psychiatry*. 2006;67:1422-7.
47. Suvisaari JM, Saarni SL, Perälä J, Suvisaari JV, Härkänen T, Lönnqvist J, et al. Metabolic syndrome among persons with schizophrenia and other psychotic disorders in a general population survey. *J Clin Psychiatry*. 2007;68:1045-55.
48. Taylor V, MacQueen G. Associations between bipolar disorder and metabolic syndrome: a review. *J Clin Psychiatry*. 2006;67:1034-41.
49. Garcia-Portilla MP, Saiz PA, Benabarre A, Sierra P, Perez J, Rodriguez A, et al. The prevalence of metabolic syndrome in patients with bipolar disorder. *J Affect Disord*. 2008;106:197-201.
50. Haro JM, Edgell ET, Jones PB, Alonso J, Gavart S, Gregor KJ, et al. The European Schizophrenia Outpatient Health Outcomes (SOHO) study: rationale, methods and recruitment. *Acta Psychiatr Scand*. 2003;107:222-32.
51. San L, Ciudad A, Alvarez E, Bobes J, Gilaberte I. Symptomatic remission and social/vocational functioning in outpatients with schizophrenia: prevalence and associations in a cross-sectional study. *Eur Psychiatry*. 2007;22:490-8.
52. Arango C, Bobes J, Aranda P, Carmena R, Garcia-Garcia M, Rejas J. A comparison of schizophrenia outpatients treated with antipsychotics with and without metabolic syndrome: Findings from the CLAMORS study. *Schizophr Res*. 2008;104:1-12.
53. Ciudad A, Bobes J, Alvarez E, San L, Novick D, Gilaberte I. Resultados clínicos relevantes en esquizofrenia: remisión y recuperación. *Rev Psiquiatr Salud Ment (Barc)*. 2011;4:53-65.
54. Arango C, Bobes J, Kirkpatrick B, Garcia-Garcia M, Rejas J; on behalf of the CLAMORS Study Collaborative Group. Psychopathology, coronary heart disease and metabolic syndrome in schizophrenia spectrum patients with deficit versus non-deficit schizophrenia: Findings from the CLAMORS Study. *Eur Neuropsychopharmacol*. 2011;21:867-75.
55. Saiz-Ruiz J, Bobes J, Vallejo J, Giner J, Garcia-Portilla MP. Consenso sobre la salud física del paciente con esquizofrenia de las Sociedades Españolas de Psiquiatría y de Psiquiatría Biológica. *Actas Esp Psiquiatr*. 2008;36:251-64.
56. Bauer MS, Williford WO, McBride K, Shea NM. Perceived barriers to health care access in a treated population. *Int J Psychiatry Med*. 2005;35:13-26.
57. Goldberg RW, Kreyenbuhl JA, Medoff DR, Dickerson FB, Wohlheiter K, Fang LJ, Brown CH, Dixon LB. Quality of diabetes care among adults with serious mental illness. *Psychiatr Serv*. 2007;58:536-43.