

TESI DOCTORAL

**INTERVENCIÓ MULTIMODAL PER OPTIMITZAR
ELS FACTORS DE RISC I EL RISC CARDIOVASCULAR
EN PERSONES AMB ESQUIZOFRÈNIA**

Núria Riera Molist

 **UNIVERSITAT DE VIC**
UNIVERSITAT CENTRAL DE CATALUNYA
Escola de Doctorat

TESI DOCTORAL

**INTERVENCIÓ MULTIMODAL PER OPTIMITZAR ELS FACTORS
DE RISC I EL RISC CARDIOVASCULAR EN PERSONES AMB
ESQUIZOFRÈNIA**

Núria Riera Molist

Director i tutor: Dr. Quintí Foguet Boreu

Programa de Doctorat en Medicina i Ciències Biomèdiques

Vic, Febrer 2024

 **UNIVERSITAT DE VIC**
UNIVERSITAT CENTRAL DE CATALUNYA
Escola de Doctorat

AFILIACIÓ

Núria Riera Molist

Farmacèutica especialista en Farmàcia Hospitalària

Hospital Universitari de Vic – Consorci Hospitalari de Vic

Membre de *Multidisciplinary Inflammation Research Group* (MIRG)

ORCID ID: 0000-0002-5530-0524

Quintí Foguet Boreu

Professor associat Universitat de Vic – Universitat Central de Catalunya

Metge especialista en Psiquiatria

Hospital Universitari de Vic – Consorci Hospitalari de Vic

Membre de *Multidisciplinary Inflammation Research Group* (MIRG)

ORCID ID: 0000-0002-6069-5305

FINANÇAMENT

- XX Beca d'Investigació d'Osona promoguda per l'Agrupació de Ciències Mèdiques d'Osona (ACMO) i la Fundació Acadèmia de Ciències Mèdiques i de la Salut de Catalunya i de Balears (FACMSCB), per l'estudi PRISCA, setembre 2019.
- XXII Beca Consultori Bayés en Ciències de la Salut, ajut per la obtenció del títol de doctor, novembre 2021.
- Agència de Gestió d'Ajuts Universitaris i de Recerca (AGAUR), del Departament de Recerca i Universitat de la Generalitat de Catalunya (TDCAT 2023), per la tesi doctoral redactada en català, any 2023.

ÍNDIX

AGRAÏMENTS	vii
ACRÒNIMS	viii
RESUM	1
1. MARC TEÒRIC	8
1.1. La malaltia cardiovascular en persones amb esquizofrènia.....	9
1.2. Factors associats a la morbimortalitat cardiovascular en l'esquizofrènia.....	13
1.2.1. Factors de risc cardiovascular clàssics	13
1.2.1.1. L'obesitat	16
1.2.1.2. La diabetis mellitus.....	18
1.2.1.3. La dislipèmia	21
1.2.1.4. La hipertensió arterial.....	23
1.2.1.5. La síndrome metabòlica.....	25
1.2.2. La interdependència entre la salut mental i la salut física	27
1.2.3. Mecanismes o factors etiològics de risc cardiovascular	31
1.2.3.1. L'estil de vida	32
1.2.3.1.1. L'hàbit alimentari	32
1.2.3.1.2. L'activitat física	34
1.2.3.1.3. Consum de tòxics.....	36
1.2.3.1.4. L'adherència als medicaments.....	39
1.2.3.2. Factors relacionats amb els psicofàrmacs.....	40
1.2.3.3. Factors relacionats amb l'accés a la prevenció i tractament.....	45
1.2.3.4. Altres factors.....	47
1.3. L'estimació del risc cardiovascular mitjançant taules de risc cardiovascular	48
1.3.1. Algorismes predictius adaptats per a persones amb trastorn mental sever.....	50
1.4. Guies de maneig de la salut cardiovascular en persones amb esquizofrènia..	54
1.5. Intervencions relatives a la salut cardiovascular en l'esquizofrènia.....	57
1.5.1. Model teòric multinivell	57
1.5.2. Intervencions en la millora de paràmetres físics i/o metabòlics	59
1.5.3. Intervencions en les que s'avalua l'efecte sobre el risc cardiovascular.....	64
1.6. Justificació de l'estudi	70
2. HIPÒTESI I OBJECTIUS	72
2.1. Hipòtesi.....	73

2.2.	Objectiu principal	73
2.3.	Objectius secundaris	73
3.	METODOLOGIA.....	74
3.1.	Disseny de l'estudi.....	75
3.2.	Àmbit de l'estudi	75
3.3.	Càlcul de la mida mostral	75
3.4.	Criteris d'inclusió i exclusió de pacients	76
3.5.	Creació d'un equip multidisciplinari i concreció d'intervencions.....	78
3.6.	Grups d'estudi.....	79
3.7.	Variables	81
3.8.	Durada de l'estudi.....	84
3.9.	Procediment d'investigació	84
3.10.	Esquema general del Pla de Recerca	88
3.11.	Anàlisi estadística de les dades.....	89
3.12.	Aspectes ètics.....	89
3.13.	Registre de l'assaig clínic	90
4.	RESULTATS.....	91
4.1.	Descripció de la mostra	92
4.1.1.	Reclutament i diagrama de flux de subjectes.....	92
4.1.2.	Implementació de la intervenció en el grup PRISCA.....	94
4.1.3.	Dades quantitatives relatives al treball de camp.....	96
4.1.4.	Característiques socio-demogràfiques, clíniques i analítiques basals	97
4.2.	Resultats a la finalització del període de seguiment.....	101
4.2.1.	Eficàcia de la intervenció en el risc cardiovascular.....	101
4.2.2.	Eficàcia de la intervenció en els quatre factors de risc cardiovascular.....	101
4.2.3.	Eficàcia de la intervenció en altres variables.....	103
5.	DISCUSSIÓ.....	105
5.1.	Rellevància dels resultats obtinguts	106
5.2.	Aspectes destacables del disseny de l'estudi i de la intervenció multimodal	108
5.3.	Models alternatius d'estimació del RCV	110
5.4.	Prevalença de FRCV i l'efecte de la intervenció multimodal	111
5.5.	Fortaleses i limitacions	113
5.6.	Implicacions dels resultats per la pràctica	114
5.7.	Implicacions per a la recerca futura.....	115

6. CONCLUSIONS	117
7. REFERÈNCIES	119
8. PUBLICACIONS.....	132
9. ANNEXES	149

AGRAÏMENTS

Primer de tot vull donar les gràcies al Quintí Foguet qui em va encoratjar a emprendre aquest viatge, que ha dirigit amb professionalitat, rigor, creativitat i generositat. Al Pere Roura per ser tant accessible i donar-me suport en la anàlisi estadística de les dades i a la seva interpretació. A la Montse Assens per la cerca continuada i incansable de pacients disposats a participar en l'estudi i orientar-me en establir-hi un vincle de col·laboració. Agrair l'acceptació dels pacients, que sense ells, aquest projecte no hagués estat possible. A la Marta Guimerà per la seva predisposició i il·lusió a formar part del projecte i a la Neus, l'Estefania, el Josep Manel i la Montse Serra per col·laborar-hi activament.

Agrair als membres de l'Escola de Doctorat de la UVic-UCC per millorar cada any el contingut formatiu específic i transversal. El Roberto Elosua per la seva incansable basant docent en lectura crítica d'articles científics i per les propostes emeses, que junt amb les de la resta dels membres de les Comissions de seguiment, m'han permès millorar indiscutiblement la forma i el contingut d'aquest projecte de recerca. El Jaume Marrugat i els seus col·laboradors, pel seu suport i predisposició, que agraeixo sincerament.

Vull mostrar la meva gratitud a la Leo Munell per la confiança i permetre'm compartir la seva cara més humana. Als meus companys del Servei de Salut Mental d'Osona per acollir-me i compartir inquietuds, i a la resta de persones del meu àmbit laboral que directe o indirectament m'han donat suport. I a la Marta Miarons, per acompanyar-me a encetar un nou projecte conjunt, abans de tancar aquest.

També vull agrair a la Fundació Bayés l'ajut per la realització d'aquesta tesi; aquesta beca em va proporcionar un impuls d'energia per reafirmar la meva tasca i finalment donar aquest fruit. També l'Acadèmia de Ciències Mèdiques i de la Salut de Catalunya i de Balears per invertir en el desenvolupament de programes d'investigació a la comarca d'Osona i premiar el nostre treball.

Als meus dos fills, la Cristina i l'Ignasi, per entendre i respectar la meva decisió i sacrificar hores personals que he invertit en aquest projecte. Els meus pares, els meus sogres i la resta de la meva família pel recolzament incondicional. A les "xurris" per alleugerir-me dels moments d'inflexió.

I el meu marit, l'Eduard, per estar sempre a prop.

ACRÒNIMS

aGLP-1 anàleg del pèptid similar al glucagó tipus 1

ARA II antagonistes dels receptors de l'angiotensina 2

CCEE CSMA consultes externes del centre de salut mental d'adults

CIM classificació internacional de malalties, de la versió en anglès de *International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems* (ICD)

FRCV factors de risc cardiovascular

Hb1Ac hemoglobina glicada

HC3 història clínica compartida de Catalunya

HR *hazard ratio*

IA intel·ligència artificial

IAM infart agut de miocardi

IECA inhibidors de l'enzim convertidor de l'angiotensina

ILP injectables d'alliberació perllongada

IMC índex de massa corporal

ISRN Inhibidors selectius de la recaptació de la serotonina i noradrenalina

ISRS Inhibidors selectius de la recaptació de la serotonina

MCV malaltia cardiovascular

MFiC medicina de família i comunitària

MPOC malaltia pulmonar obstructiva crònica

NCEP ATPIII *National Cholesterol Education Program Adult treatment Panel III*

ND no disponible

NNH *number need to harm*; nombre necessari per perjudicar

NNT nombre necessari per tractar

OMS Organització Mundial de la Salut

OR *odds ratio*

PAD pressió arterial diastòlica

PAPPS programa d'activitats preventives i promoció de la salut

PAS pressió arterial sistòlica

PCSMA patologia crònica de salut mental i addiccions

PRIMROSE *prediction and management of cardiovascular risk for people with severe mental illness*

PRISCA programa d'optimització del risc cardiovascular

RCV risc cardiovascular

REGICOR registre gironí del cor

RR risc relatiu

semFYC Societat Espanyola de Medicina de Família i Comunitària

SMet síndrome metabòlica

TMS trastorn mental sever

RESUM

Antecedents

Les persones amb esquizofrènia presenten una esperança de vida menor (15-20 anys menys) que la població general, essent la malaltia cardiovascular una de les causes principals de mortalitat. En aquest grup de població, s'observa una prevalença més elevada de factors de risc cardiovasculars (FRCV) modificables com ara l'obesitat, el tabaquisme, la dislipèmia, la diabetis mellitus i la hipertensió arterial. Diversos factors, com l'estil de vida poc saludable, els efectes adversos derivats dels psicofàrmacs i l'accés limitat a l'atenció física, poden contribuir a aquesta situació.

La reducció de la morbimortalitat prematura és una prioritat per a institucions com l'Organització Mundial de la Salut que prediquen la cobertura sanitària universal per millorar la salut física i el control dels FRCV en persones amb trastorn mental sever (TMS). Això requereix adaptar les intervencions al nivell funcional, cognitiu, emocional i sociocultural de cada individu i grup poblacional. A la pràctica clínica, implica la integració d'equips multidisciplinaris, més enllà del binomi infermera-metge que prioritzin un enfoc holístic i centrat més en el pacient que en el problema de salut. A més, és important intensificar, el cribatge i les activitats preventives a fi de retardar el desenvolupament de la MCV i les conseqüències que se'n deriven.

L'evidència publicada d'intervencions conductuals i/o farmacològiques relacionades amb la millora de FRCV en persones amb esquizofrènia, o TMS en el seu defecte, és àmplia però amb resultats dispersos i modestos i l'efecte sobre el risc cardiovascular (RCV) habitualment és desconegut. La incertesa s'agreuja per la manca d'eines específiques d'estratificació del RCV i de directrius consensuades d'implementació sistemàtica en la prevenció de la MCV en persones amb esquizofrènia que viuen en el nostre territori.

Objectiu

L'objectiu principal de l'estudi va ser determinar l'eficàcia d'una intervenció multimodal de sis mesos de durada, que es va realitzar sobre els FRCV, per la millora del RCV en persones amb esquizofrènia.

Metodologia

Es va dur a terme un assaig clínic aleatoritzat amb dos grups paral·lels en el Centre de Salut Mental d'Adults de la comarca d'Osona. Els participants amb esquizofrènia i almenys un FRCV mal controlat (dislipèmia, diabetis mellitus, hipertensió arterial, consum de tabac), es van assignar aleatòriament al grup intervenció o al grup control. Els subjectes del grup intervenció van rebre un enfocament centrat en la persona que va incloure: la promoció d'un estil de vida saludable, la intervenció farmacològica dels FRCV, l'optimització dels

psicofàrmacs i la intervenció motivacional. Un grup de professionals de diferents disciplines i nivells assistencials van participar en l'elaboració del pla terapèutic individualitzat per a cada subjecte del grup intervenció. Els participants del grup control van rebre el maneig habitual per part de l'equip d'atenció primària de referència. La variable principal d'eficàcia va ser la diferència en la puntuació del RCV estimat mitjançant l'algorisme REGICOR, als sis mesos respecte al basal, per a cada grup de participants.

Resultats

Quaranta-sis participants, 23 en cada grup, d'edat mitjana 52,6 anys (desviació estàndard 11,1) i 56,5% homes es van incloure en l'estudi. El colesterol LDL (84,8%) i el tabaquisme (39,1%) van ser els dos FRCV més prevalents en el total de la mostra. Després de sis mesos, el RCV es va reduir de manera estadísticament significativa en el grup intervenció (-0,96% interval de confiança (IC) 95% -1,60 a -0,32, $p = 0,011$), però no en el grup control (0,21% IC 95% -0,47 a 0,89, $p = 0,706$). El colesterol LDL també es va reduir significativament en el grup intervenció (-27,14 mg/dl IC 95% -46,28 a -8,00, $p = 0,008$).

Conclusions

La intervenció multimodal, multidisciplinari i centrada en el pacient va permetre reduir el RCV en persones amb esquizofrènia després de sis mesos, que es va atribuir, principalment, a la millora en el perfil lipídic.

Paraules clau

Risc cardiovascular, factors de risc cardiovascular, intervenció multimodal, equip multidisciplinari, esquizofrènia, trastorn mental sever.

Antecedentes

Las personas con esquizofrenia presentan una esperanza de vida menor (15-20 años menos) que la población general, siendo la enfermedad cardiovascular una de las principales causas de mortalidad. En este grupo de población, se observa una mayor prevalencia de factores de riesgo cardiovasculares (FRCV) modificables como la obesidad, el tabaquismo, la dislipemia, la diabetes mellitus y la hipertensión arterial. Varios factores como el estilo de vida poco saludable, los efectos adversos derivados de los psicofármacos y el acceso limitado a la atención física pueden contribuir a esta situación.

La reducción de la morbimortalidad prematura es una prioridad para instituciones como la Organización Mundial de la Salud que predicen la cobertura sanitaria universal para mejorar la salud física y el control de los FRCV en personas con trastorno mental severo (TMS). Esto requiere adaptar las intervenciones a nivel funcional, cognitivo, emocional y sociocultural de cada individuo y grupo poblacional. En la práctica clínica, implica la integración de equipos multidisciplinares, más allá del binomio enfermera-médico que prioricen un enfoque holístico y centrado más en el paciente que en el problema de salud. Además, es importante intensificar, el cribado y las actividades preventivas para retrasar el desarrollo de la enfermedad cardiovascular y las consecuencias derivadas.

La evidencia publicada de intervenciones conductuales y/o farmacológicas relacionadas con la mejora de FRCV en personas con esquizofrenia, o TMS en su defecto, es amplia, pero con resultados dispares y modestos y el efecto sobre el riesgo cardiovascular (RCV) habitualmente es desconocido. La incertidumbre se agrava por la falta de herramientas específicas de estratificación del RCV y de directrices consensuadas de implementación sistemática en la prevención de la enfermedad cardiovascular en personas con esquizofrenia que viven en nuestro territorio.

Objetivo

El objetivo principal del estudio fue determinar la eficacia de una intervención multimodal de seis meses de duración, realizada sobre los FRCV, por la mejora del RCV en personas con esquizofrenia.

Metodología

Se llevó a cabo un ensayo clínico aleatorizado con dos grupos paralelos en el Centro de Salud Mental de Adultos de la comarca de Osona. Los pacientes con esquizofrenia y al menos un FRCV mal controlado (dislipemia, diabetes mellitus, hipertensión arterial, consumo de tabaco), se asignaron aleatoriamente al grupo intervención o grupo control. Los sujetos del grupo intervención recibieron un enfoque centrado en la persona que incluyó: la promoción de

un estilo de vida saludable, la intervención farmacológica sobre los FRCV, la optimización de los psicofármacos y la intervención motivacional. Un grupo de profesionales de distintas disciplinas y niveles asistenciales participaron en la elaboración del plan terapéutico individualizado para cada sujeto del grupo intervención. Los participantes del grupo control recibieron el manejo habitual por parte del equipo de atención primaria de referencia. La variable principal de eficacia fue la diferencia en la puntuación del RCV estimado mediante el algoritmo REGICOR, a los seis meses respecto al basal, para cada grupo de participantes.

Resultados

Cuarenta y seis participantes, 23 en cada grupo, de edad media 52,6 años (desviación estándar 11,1) y 56,5% hombres se incluyeron en el estudio. El colesterol LDL (84,8%) y el tabaquismo (39,1%) fueron los dos FRCV más prevalentes en el total de la muestra. Después de seis meses, el RCV se redujo de forma estadísticamente significativa en el grupo intervención (-0,96% intervalo de confianza (IC) 95% -1,60 a -0,32, $p = 0,011$), pero no en el grupo control (0,21% IC 95% -0,47 a 0,89, $p = 0,706$). El colesterol LDL también se redujo significativamente en el grupo intervención (-27,14 mg/dl IC 95% -46,28 a -8,00, $p = 0,008$).

Conclusiones

La intervención multimodal, multidisciplinar y centrada en el paciente permitió reducir el RCV en personas con esquizofrenia después de seis meses, que se atribuyó principalmente a la mejora en el perfil lipídico.

Palabras clave

Riesgo cardiovascular, factores de riesgo cardiovascular, intervención multimodal, equipo multidisciplinar, esquizofrenia, trastorno mental severo.

Background

People with schizophrenia have a shorter life expectancy (15-20 years less) compared to the overall population, with cardiovascular disease being one of the main causes of mortality. Within this group, there is a higher prevalence of modifiable cardiovascular risk factors such as obesity, smoking, dyslipidaemia, diabetes mellitus and hypertension. Several factors, including an unhealthy lifestyle, adverse effects of psychotropic drugs and limited access to physical healthcare, may contribute to this situation.

Reducing premature morbidity and mortality stands as a paramount goal for institutions like the World Health Organisation, which proposes universal health coverage to improve physical health and manage cardiovascular risk factors in individuals with severe mental disorders. This requires tailoring interventions to the functional, cognitive, emotional and socio-cultural level of each individual and population group. In clinical practice, it implies the integration of multidisciplinary teams, beyond the nurse-physician binomial, prioritising a holistic approach that places greater emphasis on the patient than on the health problem. Moreover, it is important to intensify screening and preventive activities to delay the onset of cardiovascular disease and its consequences.

The published evidence of behavioural and/or pharmacological interventions related to the improvement of cardiovascular risk factors in people with schizophrenia, or other severe mental disorders, is extensive but with disparate and modest results and the effect on cardiovascular risk is usually unknown. The uncertainty is heightened by the absence of specific cardiovascular risk stratification tools and consensus guidelines for systematic implementation in the prevention of cardiovascular disease in people with schizophrenia living in our country.

Objective

The main objective of the study was to determine the efficacy of a six-month multimodal intervention on cardiovascular risk factors in improving cardiovascular risk in people with schizophrenia.

Methods

A randomised clinical trial with two parallel groups was conducted at the Osona Adult Mental Health Centre. Participants with schizophrenia and at least one poorly controlled cardiovascular risk factor (dyslipidaemia, diabetes mellitus, hypertension, tobacco use) were randomly assigned to the intervention or control group. Subjects in the intervention group received a person-centred approach that included promotion of a healthy lifestyle, pharmacological intervention for cardiovascular risk factors, optimisation of psychotropic

drugs and motivational intervention. A group of professionals from different disciplines and levels of care were involved in the development of the individualised therapeutic plan for each subject in the intervention group. Participants in the control group received the treatment as usual by the primary care team of reference. The main efficacy variable was the difference in the cardiovascular risk score estimated by the REGICOR algorithm at six months from baseline for each group of participants.

Results

Forty-six participants, with 23 in each group, a mean age of 52.6 years (standard deviation 11.1) and 56.5% males were included in the study. LDL cholesterol (84.8%) and smoking (39.1%) were the two most prevalent cardiovascular risk factors in the total sample. After six months, cardiovascular risk was statistically significantly reduced in the intervention group (-0.96% 95% confidence interval (CI) -1.60 to -0.32, $p = 0.011$), but not in the control group (0.21% CI 95% -0.47 to 0.89, $p = 0.706$). LDL cholesterol was also significantly reduced in the intervention group (-27.14 mg/dl CI 95% -46.28 to -8.00, $p = 0.008$).

Conclusion

The multimodal, multidisciplinary, patient-centred intervention led to a reduction in cardiovascular risk in people with schizophrenia after six months, which was achieved mainly by improving the lipid profile.

Keywords

Cardiovascular risk, cardiovascular risk factors, multimodal intervention, multidisciplinary team, schizophrenia, severe mental disorder.

1. MARC TEÒRIC

1.1. La malaltia cardiovascular en persones amb esquizofrènia

La taxa de mortalitat dels pacients amb esquizofrènia és el doble que la de la població general, i la seva expectativa de vida és de 15-20 anys menor (1-3). El suïcidi i altres causes no naturals suposen més del 10% del total de morts en persones amb trastorn mental sever (TMS), respectivament (4). Tot i així, les malalties físiques i les condicions mèdiques són responsables del 70-80% de les defuncions en persones amb esquizofrènia (5-7). Entre aquestes, les malalties cardiovasculars (MCV), les malalties respiratòries i el càncer són les causes més comunes de mortalitat natural (5,6,8). En comparació amb la població general, la taxa de mortalitat degut a la MCV en persones amb esquizofrènia és gairebé tres vegades més alta (3,0 en homes i 2,7 en dones) (4), constituint la cardiopatia isquèmica la principal responsable, que representa el 48,3% de les defuncions en homes i el 35,7% en dones (4).

La MCV és la segona causa de mortalitat a Catalunya, representant el 27% del total de defuncions (29% en dones i 25% en homes). Això té un impacte negatiu en la qualitat de vida de les persones afectades, en els anys de vida perduts i en la despesa econòmica associada. L'any 2017, l'infart agut de miocardi (IAM) va generar prop de 8.000 hospitalitzacions a Catalunya, mentre que l'ictus 13.000, representant el 5,7% del total de defuncions del país. En el cas de persones amb patologia crònica de salut mental i addiccions (PCSMA), tant l'ictus com l'IAM són més freqüents que en la població no afectada, i en certs trams d'edat s'observen taxes de més del doble en ambdós tipus d'esdeveniments cardiovasculars. Les persones, ja siguin homes o dones, que pateixen trastorns mentals com l'esquizofrènia, experimenten el seu primer ictus o IAM més precoçment en comparació amb la població general (**Taula 1**) (9).

Taula 1. Edat mitjana del primer ictus o infart agut de miocardi per tipus de patologia crònica de salut mental i addiccions

Tipus de PCSMA	Ictus		IAM	
	Homes	Dones	Homes	Dones
Depressió major	68,7	75,3	61,4	70,7
Esquizofrènia	66,1	71,5	61,1	72,4
Trastorn bipolar	65,9	72,6	62,3	67,5
Dependència a l'alcohol	65,8	64,1	61,9	60,1
Dependència a la cocaïna	48,7	46,8	50,2	62,3
Sense PCSMA	71,7	77,2	65,2	74,7

Font: Servei Català de la Salut 2019 (9)

Les dades indiquen l'edat mitjana del primer ictus o IAM segons el sexe i tipus de trastorn.

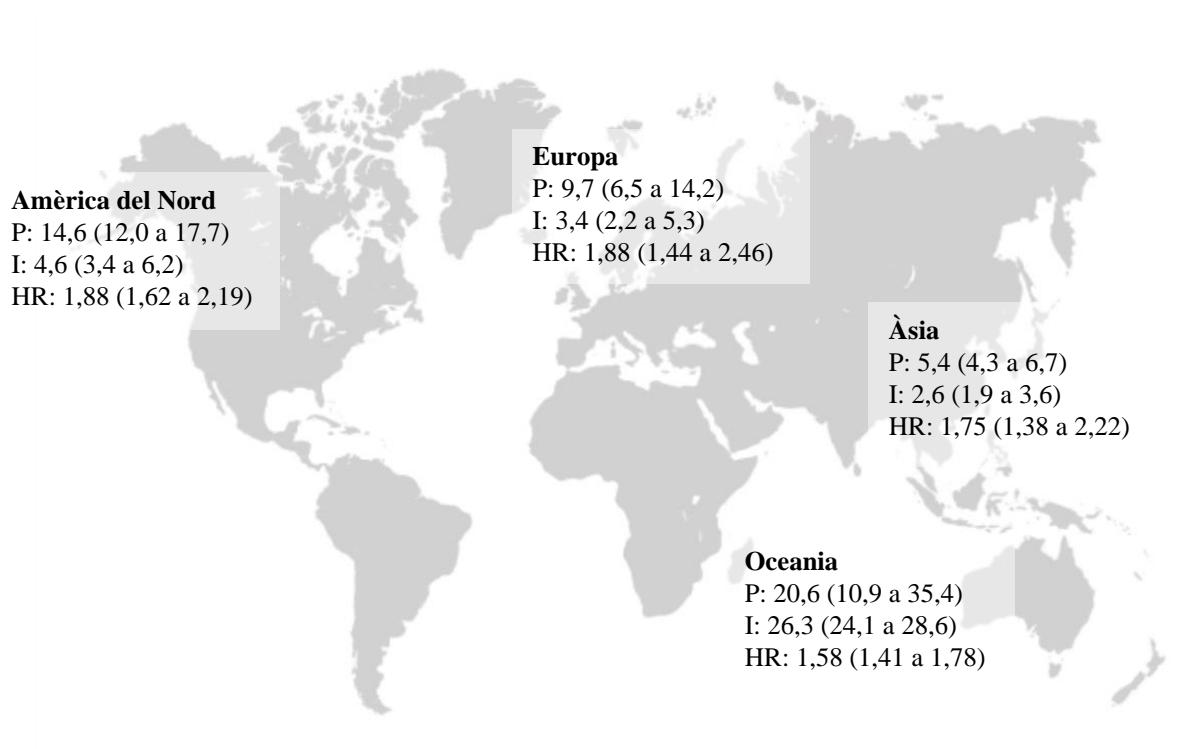
Abreviatures: IAM: infart agut de miocardi; PCSMA: patologia crònica de salut mental i addiccions.

En les darreres tres dècades, s'observa una modesta però progressiva disminució de la incidència de la mortalitat cardiovascular en la població general (10,11), tendència que no s'observa en la població amb esquizofrènia i TMS en general, la qual s'ha mantingut invariable al llarg del temps (2,12–15). Aquesta situació suggereix un canvi de paradigma pels serveis de salut mental que s'han focalitzat en la prevenció del suïcidi, quan l'excés de mortalitat en les persones amb esquizofrènia és predominantment el resultat de malalties físiques i particularment per la MCV (4,16).

En una metaanàlisi exhaustiva encapçalada per Correll et al. (1) es van determinar la prevalença i la incidència de MCV i la mortalitat associada en més de 3,2 milions de persones amb TMS. Es va observar una prevalença de MCV del 9,9% en persones amb TMS, essent l'esquizofrènia el trastorn mental amb la prevalença més alta (11,8%), seguida del trastorn depressiu major (11,7%) i el trastorn bipolar (8,4%). La incidència i

la prevalença de MCV va variar en persones amb TMS a nivell global (**Figura 1**), però tots els països van mostrar taxes més elevades que la població general (1).

Figura 1. Prevalença, incidència i risc de malaltia cardiovascular en persones amb trastorn mental sever



Font: Correll et al. 2017 (1)

Les dades s'expressen en % i l'interval de confiança del 95%.

Abreviatures: HR: *hazard ratio*; I: incidència; P: prevalença.

Les persones amb esquizofrènia presentaven el doble de risc de patir un esdeveniment cardiovascular respecte la població general (*hazard ratio* (HR) 2,0) i d'aparició cronològicament més precoç: el 10% de les persones de 50 anys ja havien experimentat almenys un esdeveniment cardiovascular (1). El risc de patir qualsevol tipus de MCV també va ser més elevat en cas d'esquizofrènia que en la població general (**Taula 2**), una relació que no es donava amb altres TMS com el trastorn depressiu major i el trastorn bipolar (1,4,8). En altres tipus de TMS diferent a l'esquizofrènia, únicament el trastorn

depressiu major mostrava una associació significativa amb la malaltia coronària (HR 2,5), però no amb altres subtipus de MCV (1).

Taula 2. Associació entre l'esquizofrènia i la malaltia cardiovascular

Tipus de MCV	Prevalença OR (IC 95%)	Incidència HR (IC 95%)
Malaltia coronària	1,52 (1,48 a 1,56; p < 0,001)	1,59 (1,08 a 2,35; p = 0,02)
Malaltia cerebrovascular	2,05 (1,59 a 2,64; p < 0,001)	1,57 (1,09 a 2,25; p = 0,02)
Insuficiència cardíaca congestiva	1,60 (1,06 a 2,40; p = 0,02)	ND
Mort per MCV	ND	2,45 (1,64 a 3,65; p < 0,0001)

Font: Correll et al. 2017 (1)

Les dades s'expressen en % i l'interval de confiança del 95%.

Abreviatures: HR: *hazard ratio*; IC: interval de confiança; MCV: malaltia cardiovascular; ND: no disponible; OR: *odds ratio*.

1.2. Factors associats a la morbiditat cardiovascular en l'esquizofrènia

En comparació amb la població general, les persones amb TMS mostren una prevalença notablement superior de factors de risc cardiovascular (FRCV) com l'obesitat, la dislipèmia, la diabetis mellitus o la hipertensió arterial, els quals són determinants en el risc de patir una MCV (17,18). Així mateix, aquests factors es manifesten en etapes més primerenques de la vida (1). Existeix un ventall ampli de factors i condicions que poden influir en la seva aparició, alguns dels quals són modificables (3,8,12,19). Per tant, retardar, l'aparició d'aquests FRCV o millorar-ne la detecció i el control després de la detecció pot contribuir a reduir la mortalitat prematura en persones amb TMS (20). Aquesta idea es va veure reforçada per l'estudi encapçalat per Dickerson et al. (20), el qual va realitzar un seguiment de 20 anys a una cohort de 1.494 persones amb TMS (58% amb esquizofrènia). Els investigadors van constatar que les principals causes de mortalitat va ser la MCV i el càncer. Igualment, el factor predictor més destacat, a part de l'edat, va ser el consum de tabac (HR 2,85), amb un major impacte a major consum diari, i aquesta influència era més evident en les persones amb diagnòstic d'esquizofrènia, donada l'alta prevalença de tabaquisme (60,9% en la situació basal). La presència d'hipertensió arterial o de diabetis mellitus també es van associar a un increment del risc de mortalitat (HR 2,18 i 2,15, respectivament). En aquest estudi observacional, es van identificar altres factors de risc com l'alteració de la funció cognitiva i l'estat civil divorciat o separat. També es va observar que el tabaquisme, la hipertensió arterial i la diabetis mellitus van ser FRCV freqüents en persones amb TMS, amb una contribució evident en la mortalitat global i en la mortalitat prematura. Per això, estratègies preventives com el control de pes, la millora dels hàbits alimentaris, l'adopció d'exercici físic regular, el cessament del consum de tabac, proporcionar eines per l'autocura i vetllar per l'adherència al tractament farmacològic, constituïrien, pels investigadors d'aquest estudi, aspectes cabdals en la reducció de la mortalitat prematura que afecta a aquest col·lectiu de persones (20).

1.2.1. Factors de risc cardiovascular clàssics

Les persones amb esquizofrènia presenten una prevalença més alta de FRCV en comparació amb la població general (**Taula 3**) (18). Des de les fases més inicials del trastorn mental, es manifesten alteracions metabòliques com la tolerància anormal de la glucosa, la resistència a la insulina, l'alteració del perfil lipídic i l'obesitat abdominal (21,22). Aquesta situació tendeix a agreujar-se amb l'edat i la durada del

trastorn mental (21,23,24) possiblement influïda per la pròpia condició psiquiàtrica, que pot afavorir un estil de vida menys saludable, incloent els hàbits alimentaris malsans, la manca de pràctica d'activitat física, així com una situació socioeconòmica desfavorable (21).

Taula 3. Prevalença i risc d'ocurrència de factors de risc cardiovascular en persones amb esquizofrènia en comparació amb la població general

FRCV	Prevalença (%)	Risc d'ocurrència (OR)
Tabaquisme	62	5,30
Obesitat abdominal	49	4,43*
Dislipèmia	39	2,35/2,73* [¶]
Diabetis mellitus	12	2,04
Hipertensió arterial	39	1,36*

Font: Lemogne et al. 2021 (18)

*Corresponent a persones amb múltiples episodis psicòtics; [¶]OR colesterol HDL baix/ hipertrigliceridèmia.

Abreviatures: FRCV: factors de risc cardiovascular; colesterol HDL : colesterol de lipoproteïnes d'alta densitat (de l'anglès *high-density lipoprotein*); OR: *odds ratio*.

A Catalunya, les PCSMA presenten una taxa de FRCV superior en tots els grups d'edat i gènere en comparació amb la població sense PCSMA. La quantitat de FRCV augmenta amb l'edat juntament amb la coincidència de diversos factors. Més del 75% de les persones majors de 45 anys presenten almenys un FRCV, com ara el tabaquisme, l'obesitat, la diabetis mellitus, la dislipèmia o la hipertensió arterial. El consum de tabac és on s'observen més diferències entre les persones amb PCSMA i sense. Comparat amb la població general, la taxa de fumadors entre les persones PCSMA de 15 a 60 anys es duplica. L'obesitat i la diabetis mellitus també són més freqüents en persones amb PCSMA. L'obesitat té un impacte particularment notable en les dones d'edat entre 25 i 74 anys. D'altra banda, la diabetis mellitus afecta ambdós sexes, en els quals la taxa es duplica en el tram d'edat comprès entre 40 a 60 anys, en comparació amb la població sense PCSMA. Finalment, la hipertensió arterial és el FRCV amb menys diferències en relació amb el sexe i la població general o amb les persones amb PCSMA (9).

1.2.1.1. L'obesitat

Afzal et al. (25), en una revisió sistemàtica que va examinar la prevalença del sobrepès i l'obesitat en persones amb TMS en diverses regions geogràfiques, va destacar que aquestes condicions eren més comunes en aquest col·lectiu en comparació amb la població general. A partir de l'anàlisi de 120 estudis procedents de 43 països, la majoria d'ells amb rendes altes, va observar que la prevalença global d'obesitat en el TMS era del 25,9%, mentre que la prevalença combinada de sobrepès i obesitat era del 60,1%. Les diferències en la prevalença d'obesitat entre països i regions van ser notables, tot i la limitació de dades epidemiològiques procedents de les regions d'Àfrica, d'Orient Mitjà i de l'Amèrica Llatina (**Figura 2**). En els últims anys, s'ha observat una tendència a la disminució en la prevalença d'obesitat a les regions d'Europa i d'Àsia Central, en contraposició a l'augment observat a les regions de Llatinoamèrica, el Carib, el Pròxim Orient, el Nord d'Àfrica, l'Amèrica del Nord, l'Àsia del Sud i l'Àfrica subsahariana (25).

Figura 2. Prevalença d'obesitat en persones amb trastorn mental sever



Font: Afzal et al. 2021 (25)

Les dades s'expressen en % i l'interval de confiança del 95%.

En comparació amb la població general, les persones amb esquizofrènia presenten un risc aproximadament tres vegades superior de desenvolupar obesitat (OR 2,95), amb un risc més pronunciat en les dones que en els homes (OR 1,46) (25). Aquesta situació podria contribuir a l'elevada prevalença de malalties físiques i de mortalitat observada en individus amb TMS, donat que l'obesitat afecta la majoria de sistemes i òrgans del cos i augmenta un risc de desenvolupar comorbiditats i malalties físiques com la hipertensió arterial, la diabetis mellitus, la síndrome metabòlica (SMet) i la MCV (26) en persones no TMS. Bhaskaran et al. (27), van constatar que en la població adulta sana, per cada augment de 5 Kg/m² en l'índex de massa corporal (IMC) a partir de 25 Kg/m², el risc estimat de mort s'incrementava en un 21% (27).

D'altra banda, l'obesitat central, coneguda com obesitat abdominal o obesitat visceral, seria notablement més freqüent entre les persones que pateixen esquizofrènia (24). Es caracteritza per l'acumulació de greix al voltant de l'abdomen i de la zona central del cos i tindria un impacte metabòlic més significatiu que el greix emmagatzemat a altres zones del cos. Aquest greix emmagatzemat a l'abdomen actuaria com una espècie de glàndula alliberant diverses substàncies directament al torrent sanguini, incloent-hi àcids grassos lliures (que estan relacionats amb la resistència a la insulina), hormones com la leptina i l'adiponectina, així com citocines inflamatòries com el TNF- α i la interleucina-6, les quals podrien influir en la síntesi de lípids i en l'homeòstasi de l'organisme (28). Un estudi que corrobora l'elevada prevalença d'obesitat abdominal en aquest col·lectiu va ser liderat per Vancampfort et al.(24), el qual va incloure una mostra de més de 185.000 pacients amb esquizofrènia, englobant aquells sense tractament, els que havien experimentat un primer episodi i els que ja havien passat per múltiples episodis. Els investigadors van observar que els pacients amb múltiples episodis psicòtics mostraven un risc significativament major d'obesitat abdominal (OR 4,43) en comparació amb controls sans. A més, aquest paràmetre va ser el més afectat de tots els associats amb la SMet, ja que els altres tenien valors de risc menors (per exemple, per nivells baixos de colesterol HDL OR 2,35, per hipertriglicèridèmia 2,73, per diabetis mellitus 1,99 o per hipertensió arterial 1,36) (24). Segons Mitchell et al. (23), l'obesitat abdominal constituiria el factor predictor més útil per la SMet amb una sensibilitat i especificitat altes (del 79,4% i 78,8%, respectivament) (23).

1.2.1.2. La diabetis mellitus

Almenys una de cada deu persones amb esquizofrènia és diabètica (11,5%), una proporció que és el doble de freqüent que en la població general i amb una tendència creixent al llarg dels anys (17,18).

La prevalença de diabetis és notablement més alta en les persones amb esquizofrènia que han experimentat múltiples recaigudes en comparació amb les que han patit un únic episodi psicòtic. En general, el risc de desenvolupar diabetis és més elevat en les dones que en els homes, probablement associat a una major predisposició a l'obesitat, especialment a l'obesitat central. La durada de l'evolució del trastorn mental i el temps de tractament amb antipsicòtics són dos dels factors predictors en el desenvolupament de la diabetis. Des d'una perspectiva geogràfica, es constaten discrepàncies notables en la prevalença de la diabetis mellitus entre diferents àrees. Això possiblement es degui a una interacció de factors genètics, de l'estil de vida i/o ambientals, tal com apunten els investigadors (**Taula 4**) (29).

Taula 4. Prevalença de diabetis mellitus en persones amb trastorn mental sever

Paràmetre		Prevalença de diabetis mellitus % (IC 95%)	p-valor
Tipus TMS	Esquizofrènia	11,5 (9,8 a 13,5)	0,003
	Trastorn bipolar	9,2 (6,8 a 12,4)	
	Trastorn depressiu major	6,4 (4,8 a 8,4)	
Episodis psicòtics	Múltiples episodis	13,1 (11,7 a 14,8)	< 0,001
	Primer episodi	4,0 (2,5 a 6,2)	
Sexe*	Dones	11,3 (8,6 a 14,7)	< 0,001
	Homes	7,9 (5,9 a 10,3)	
Regió*	Amèrica del Nord	12,5 (10,9 a 14,3)	0,007
	Àsia	10,6 (8,5 a 13,1)	
	Orient Mitjà	10,2 (4,8 a 20,3)	
	Austràlia	9,2 (5,7 a 14,5)	
	Amèrica del Sud	8,6 (4,8 a 15,1)	

Paràmetre	Prevalença de diabetis mellitus % (IC 95%)	p-valor
Europa	7,7 (6,3 a 9,3)	
Àfrica	7,0 (3,1 a 15,0)	
Antipsicòtics*		< 0,001
Quetiapina	16,0 (9,9 a 24,7)	
Clozapina	15,5 (11,0 a 21,3)	
Risperidona	13,2 (8,8 a 19,4)	
Olanzapina	10,6 (7,0 a 15,7)	
Antipsicòtics típics	10,6 (7,0 a 15,7)	
Aripiprazol	6,7 (1,5 a 25,0)	
Amisulprida	3,9 (0,5 a 25,0)	
Naïf**	2,9 (1,7 a 4,8)	

Font: Vancampfort et al. 2016 (29)

*Relatiu a TMS (inclòs esquizofrènia); ** sense exposició prèvia a antipsicòtics.

Les dades s'expressen en % i l'interval de confiança del 95%.

Abreviatures: TMS: trastorn mental sever.

La diabetis mellitus en persones amb esquizofrènia es relaciona amb la mortalitat tal i com va revelar l'estudi de cohorts dirigit per Toender et al. (30), que va incloure més de 200.000 danesos. Els resultats van mostrar que la taxa de mortalitat en persones diabètiques i esquizofrènia era més del doble en comparació amb les diabètiques no TMS d'ambdós sexes. En termes de gènere, la incidència de complicacions diabètiques va ser més elevada en homes que en dones, tant en el grup amb esquizofrènia com no. Sorprenentment, els subjectes d'ambdós sexes amb esquizofrènia van presentar una taxa de complicacions diabètiques menor respecte al grup exclusivament format per diabètics. Així doncs, les complicacions diabètiques no semblarien explicar la mortalitat excessiva detectada en les persones amb esquizofrènia. Els investigadors van atribuir aquest fet a un probable infradiagnòstic i infratractament de les complicacions micro i macrovasculars de la diabetis en individus amb esquizofrènia, així com a l'expectativa de vida més curta que no donaria temps suficient pel desenvolupament d'aquestes complicacions (**Taula 5**) (30).

Taula 5. Incidència en les complicacions diabètiques i mortalitat en persones diabètiques amb o sense esquizofrènia

Variab les	Incidència per 1000 individus i any	
	Diabètics amb esquizofrènia	Diabètics sense esquizofrènia
Complicacions de la diabetis (micro i macrovasculars)	54,8	71,2
Mortalitat amb complicació diabètica diagnosticada	80,7	62,6

Font: Toender et al. 2020 (30)

Un estudi observacional danès liderat per Bakkedal et al. (31), que va incloure més de 40.000 individus amb almenys 30 anys d'edat i amb un diagnòstic recent de diabetis mellitus (glucèmia en dejú ≥ 198 mg/dl i/o hemoglobina glicada (Hb1Ac) $\geq 6,5\%$), va constatar que els diagnosticats de TMS (49,5% amb esquizofrènia) eren més joves en el moment del diagnòstic de la diabetis que el grup d'individus no TMS (55,0 anys i 62,4 anys, respectivament). Pel que fa a l'ús de medicaments hipoglucemiants, van observar que era més freqüent en el grup de diabètics amb TMS que en el de diabètics no TMS. Concretament, en el grup amb TMS es va registrar un major ús de metformina (una biguanida), insulina i anàlegs de la insulina, així com d'anàlegs del pèptid similar al glucagó tipus 1 (aGLP-1), en comparació amb el grup de persones diabètiques no TMS. No obstant això, la utilització de medicaments que actuen sobre el sistema cardiovascular, com ara els agents antihipertensius (β -blocadors, inhibidors de l'enzim convertidor de l'angiotensina (IECA), antagonistes dels receptors de l'angiotensina 2 (ARA II) o els antagonistes del calci, així com els modificadors de lípids, va ser menor en el grup de persones amb TMS. D'acord amb aquests resultats, els investigadors van concloure que en les fases inicials de la diabetis mellitus en persones amb TMS preexistent, la metformina era l'agent més utilitzat. No obstant, els resultats aparentment contraris pel que fa a l'ús de medicaments

cardiovasculars suggerien un marge de millora en el control d'altres FRCV com la hipertensió arterial i la dislipèmia entre les persones diabètiques i TMS (31).

1.2.1.3. La dislipèmia

Comparat amb la població general, la prevalença de dislipèmia en les persones amb esquizofrènia és d'almenys el doble (18) o fins i tot el triple (17). Considerant els beneficis que aporta el maneig farmacològic del colesterol en les lipoproteïnes de baixa densitat (LDL, de l'anglès *low-density lipoprotein*) per a la reducció del risc d'esdeveniments cardiovasculars en una àmplia gamma de poblacions en persones no TMS (32), la detecció precoç de la dislipèmia en individus amb esquizofrènia possibilitaria la identificació i implementació d'intervencions pel seu control, retardant així la seva progressió i les seves conseqüències (33). Així es va confirmar en un estudi de cohorts realitzat per Hsu et al. (33), que va incloure 20.964 adults recentment diagnosticats d'esquizofrènia en un període de 12 anys (del 1997 al 2009). L'objectiu va ser determinar l'aparició posterior de dislipèmia i els factors associats amb la mortalitat i la supervivència. Les variables com l'edat, la durada fins a l'aparició de dislipèmia, la presència de comorbiditats mèdiques i l'ús d'estatines van influir en la mortalitat i la supervivència de les persones amb esquizofrènia. Comparat amb el grup de subjectes vius, el temps fins al diagnòstic de dislipèmia va ser menor en el grup de pacients que van morir durant el període de seguiment (43,2 mesos (desviació estàndard (DE) 33,8) i 63,6 mesos (DE 41,1), respectivament). La prevalença de comorbiditats va ser més alta en el grup de pacients que van morir respecte els pacients vius, amb prevalences del 31,0% i 14,6% per la hipertensió arterial, 19,4% i 8,7% per la insuficiència renal i 19,3% i 8,7% per la diabetis mellitus, respectivament. La presència de comorbiditats mèdiques en pacients amb esquizofrènia i dislipèmia va augmentar el risc de mort, especialment la presència d'insuficiència renal i la coexistència de trastorn per consum d'alcohol (**Taula 6**). D'altra banda, l'ús d'estatines, particularment la simvastatina, va reduir significativament el risc de morir per qualsevol causa (HR 0,74), particularment en pacients més joves o d'edat més avançada (33).

Taula 6. Model multivariat de regressió de Cox per mortalitat global en els pacients amb esquizofrènia i dislipèmia

Comorbiditats	Risc de mort HR (IC 95%)
Insuficiència renal	2,18 (1,76 a 2,71)
Trastorn per consum d'alcohol	2,12 (1,81 a 2,49)
Insuficiència cardíaca	1,84 (1,54 a 2,20)
Pancreatitis	1,69 (1,38 a 2,08)
Malaltia hepàtica (cirrosis i insuficiència hepàtica)	1,68 (1,40 a 2,02)
MPOC	1,42 (1,29 a 1,56)
Diabetis mellitus	1,37 (1,24 a 1,51)
Hipertensió arterial	1,34 (1,22 a 1,46)
Cardiopatia isquèmica	1,34 (1,19 a 1,50)
Tumor maligne	1,16 (1,05 a 1,28)

Font: Hsu et al. 2021 (33)

Les dades s'expressen en *hazard ratio* (HR) i l'interval de confiança del 95%.

Abreviatures: MPOC: malaltia pulmonar obstructiva crònica.

En un altre estudi liderat per Zomer et al. (34), realitzat en persones amb TMS (un terç de les quals diagnosticades d'esquizofrènia) va evidenciar, novament, el paper protector de les estatines en la reducció d'esdeveniments cardiovasculars mitjançant l'ús d'un algorisme de predicció específic (de l'anglès *Prediction and management of cardiovascular risk for people with severe mental illness*, PRIMROSE). Als 10 anys, l'ús d'estatines va permetre reduir un 4-6% els esdeveniments cardiovasculars primaris i un 12-16% els secundaris. Els autors suggerien que la implementació d'intervencions d'aquest tipus permetrien reduir la bretxa de mortalitat existent entre persones amb TMS i la població general (34).

A part del colesterol LDL, l'alteració de la resta de components lipídics també serien més freqüents en persones amb esquizofrènia. Comparat amb la població

general, la prevalença de hipertrigliceridèmia i de nivells baixos de colesterol HDL, ambdós paràmetres inclosos en la definició de SMet, seria substancialment més alta (35,2% i 42,6%, respectivament) (35).

1.2.1.4. La hipertensió arterial

D'entre els FRCV modificables, la hipertensió arterial seria el principal contribuent en la incidència d'esdeveniments de MCV en totes les regions i es relacionaria amb aproximadament el 13,5% de totes les defuncions anuals a escala global en la població general (36). Encara que no es disposi d'estudis d'aquest tipus en la població específicament amb esquizofrènia, els resultats subratllen la importància del cribatge i d'un bon control de les xifres de la pressió arterial en persones amb recent diagnòstic d'esquizofrènia, atesa l'associació amb la taxa d'esdeveniments cardiovasculars i mortalitat per qualsevol causa (37,38).

L'associació entre la hipertensió arterial i l'esquizofrènia és complexa. Alguns estudis assenyalen una prevalença d'hipertensió arterial més elevada en aquest col·lectiu en comparació amb la població general (39,40), mentre que d'altres estudis apunten en direcció contrària (41). Això podria deure's a la presència de diversos factors que intervindrien com a variables confusores (42), a més d'un possible subdiagnòstic (43).

La prevalença d'hipertensió arterial en un estudi realitzat a Taiwan, liderat per Lan et al. (39) i que va incloure 1.030 pacients amb esquizofrènia, va ser del 15,9% (homes 18,1% i dones 13,7%). Aquesta taxa augmentava progressivament amb l'edat i, a més, era superior a la de la població general taiwanesa (11,3% en homes i 11,2% en dones) (39). En aquest treball, també es va observar una associació entre els valors de pressió arterial i l'IMC; després de controlar les variables confusores, l'anàlisi va revelar que per cada increment d'1 Kg/m² en l'IMC, la pressió arterial sistòlica s'incrementava en 0,21 mmHg i la diastòlica en 0,23 mmHg (39). En la mateixa línia, l'estudi liderat per Pérez et al.(40), va estimar el risc de desenvolupar FRCV al llarg de 10 anys en una cohort constituïda per 524.952 individus prèviament diagnosticats d'esquizofrènia, trastorn bipolar, trastorn depressiu major, trastorn d'ansietat o trastorn de personalitat. La prevalença d'hipertensió arterial en el subgrup de pacients amb esquizofrènia va

ser del 16,5% i el risc de desenvolupar-la ajustat per edat, gènere i ètnia va ser menor que la resta de factors (HR 1,17) pels quals va ser especialment destacable el risc de desenvolupar la diabetis mellitus, la dislipèmia i la obesitat (HR 2,42, 1,65 i 1,74, respectivament) (40).

Una revisió sistemàtica encapçalada per Vancampfort et al. (41) va analitzar la prevalença de SMet i els seus components entre ells la hipertensió arterial en persones amb TMS. En comparació amb la població general va constatar que les persones amb TMS presentaven un risc significativament més elevat de patir altres FRCV, però no d'hipertensió arterial, on no es va detectar diferències estadísticament significatives entre la població TMS i la general (RR 1,12, $p = 0,07$) (41).

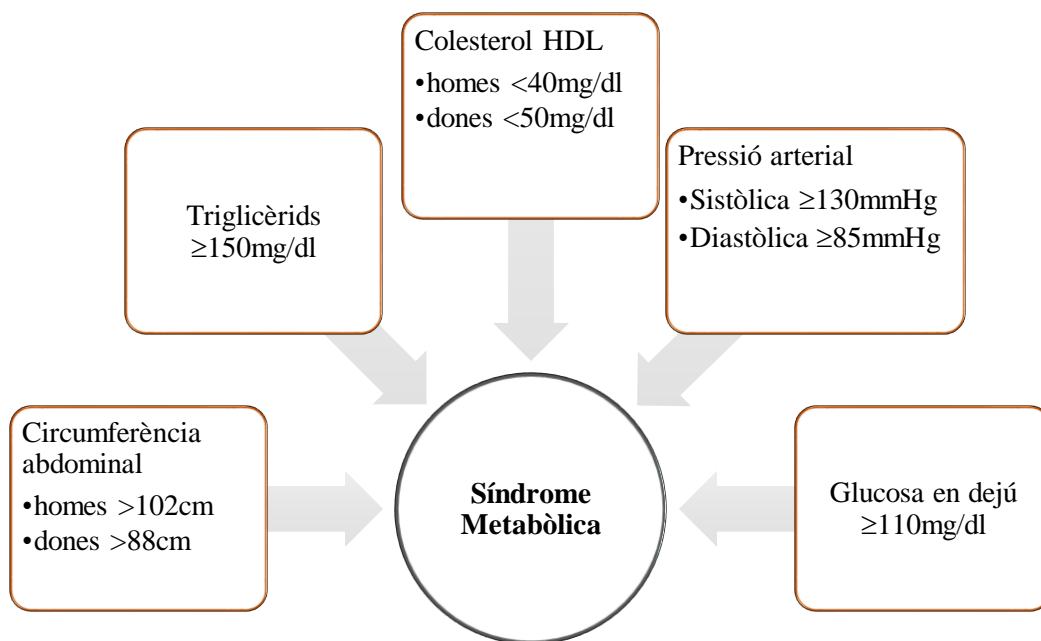
D'altra banda, l'estudi encapçalat per Castillo et al. (42), va constatar que no hi havia diferències significatives en la proporció de persones amb risc d'infradiagnòstic d'hipertensió arterial entre aquelles amb i sense esquizofrènia. Els investigadors van suggerir que aquest resultat inesperat podria estar influït per diverses variables confusores, com ara l'estil de vida, l'estrès o l'ús de medicaments. Tant el consum de tabac com l'ús dels medicaments antipsicòtics poden reduir els valors de pressió arterial, especialment en la sistòlica. També van assenyalar la possibilitat d'un biaix en considerar únicament aquells pacients amb un suport social o familiar adequat (42).

Una revisió sistemàtica encapçalada per Ayerbe et al. (44), pretenia analitzar el risc d'hipertensió arterial o bé diferències en el seu maneig en persones amb esquizofrènia o amb trastorn bipolar. Va constatar que l'evidència relativa al risc específic de desenvolupar hipertensió arterial en persones amb esquizofrènia era limitada i heterogènia. Tant sols tres dels estudis inclosos en la revisió estimaven el risc de desenvolupar hipertensió arterial en persones amb esquizofrènia i amb resultats discordants, amb una taxa d'incidència conjunta d'hipertensió arterial no significativa (0,94 (no significativa) i força heterogènia, fet que no va permetre realitzar-ne la metaanàlisi. Els investigadors van atribuir els resultats a la diferència d'edat dels participants i al lloc de procedència dels estudis. També van suggerir que els pacients amb esquizofrènia rebrien una atenció sanitària pitjor que persones no TMS que es podia atribuir al deteriorament de la memòria o a la poca motivació per part del pacient. L'adequada coordinació entre professionals de diferents nivells essencials seria essencial per evitar llacunes en la detecció o control de la hipertensió arterial en persones amb esquizofrènia (44).

1.2.1.5. La síndrome metabòlica

La prevalença de SMet ^{1*} en esquizofrènia segons els criteris de la *National Cholesterol Education Program Adult Panel III* (NCEP ATPIII) (**Figura 3**) seria del 33,4%, similar a la observada en pacients amb trastorn bipolar (31,7%) o trastorn depressiu major (31,3%), segons una revisió sistemàtica i metaanàlisi liderada per Vancampfort et al. (41). A més, el risc de SMet en l'esquizofrènia va ser significativament superior en persones amb múltiples episodis psicòtics (34,2%) en comparació amb els que havien presentat un únic episodi psicòtic (13,7%) (24).

Figura 3. La síndrome metabòlica com a clúster de factors de risc cardiovascular segons la *National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III*



Font: Grundy et al. 2001 (45)

^{1*} La SMet és un clúster de les següents condicions: l'obesitat abdominal, la tolerància alterada a la glucosa, la hipertrigliceridèmia, la disminució del colesterol HDL i la hipertensió arterial. La NCEP ATPIII defineix la SMet davant la coexistència d'almenys tres de les cinc condicions anteriors. Rebre tractament farmacològic per la dislipèmia, la hipertensió arterial o la diabetis comptabilitza positiu pel factor corresponent (45). Cada component de la SMet és un factor independent per la MCV i la combinació d'aquestes condicions incrementa el risc i la gravetat de la MCV (26).

Geogràficament, es van observar diferents prevalences de SMet en persones amb TMS, que foren significativament més altes a Austràlia i Nova Zelanda (50,2%) respecte altres regions ($p < 0,001$) i moderades en les regions de l'Orient Mitjà (35,3%), d'Amèrica del Nord (32,4%), d'Europa (32,0%), d'Àsia (31,0%) o d'Amèrica del Sud (25,8%) (41).

Comparat amb la població general, les persones amb TMS tindrien un risc significativament més alt de desenvolupar SMet, obesitat abdominal, hiperglucèmia, hipertrigliceridèmia i nivell baix de colesterol HDL, tal i com es pot apreciar en la **Taula 7** (41).

Taula 7. Risc de desenvolupar diferents condicions de la síndrome metabòlica en persones amb trastorn mental sever

Condicció	Risc de SMet
	RR (IC 95%), p-valor
SMet	1,58 (1,35 - 1,86), $p < 0,001$
Obesitat abdominal	1,43 (1,23 - 1,66), $p < 0,001$
Colesterol HDL baix	1,33 (1,15 - 1,54), $p < 0,001$
Hipertrigliceridèmia	1,49 (1,28 - 1,73), $p < 0,001$
Hiperglucèmia	1,51 (1,24 - 1,84), $p < 0,001$
Hipertensió arterial	1,12 (0,99 - 1,28), $p = 0,07$

Font: Vancampfort et al. 2015 (41)

Les dades s'expressen en el risc relatiu (RR) i l'interval de confiança (IC) del 95% en trastorn mental sever comparat amb la població general.

Abreviatures: colesterol HDL lipoproteïnes d'alta densitat (de l'anglès *high-density lipoprotein*); SMet: síndrome metabòlica.

De les cinc condicions de la SMet i segons criteris de NCEP ATPIII, l'obesitat abdominal seria la més freqüentment alterada en persones amb TMS, arribant a afectar aproximadament a la meitat d'aquestes (50,3%) (41,46). Comparar la

prevalença de la SMet en persones amb un primer brot psicòtic no exposades a antipsicòtics i controls sans va ser l'objectiu de l'estudi encapçalat per Garrido et al. (47), el qual va incloure 303 pacients que havien patit prèviament un únic brot psicòtic. Va constatar que la prevalença de SMet era similar en ambdós grups (5,6% i 5,12%, respectivament), però el 60,7% dels pacients amb un primer brot acomplien almenys una de les cinc condicions que constitueix el clúster, mentre que entre els subjectes control només el 36,5% n'acomplia almenys una. Els investigadors van ressaltar la necessitat de desenvolupar un mètode de cribratge pel càlcul del RCV i poder-les estratificar adequadament (47).

1.2.2. La interdependència entre la salut mental i la salut física

Entre la salut mental i la salut física s'establiria una relació bidireccional i d'interdependència (19,48–50) amb vies fisiopatològiques comunes en la neuroprogressió del trastorn mental i en la somatoprogressió de la malaltia física (50). En certes poblacions de pacients psiquiàtrics, especialment en l'esquizofrènia, s'han observat alteracions en alguns grups de gens implicats en la regulació de l'homeòstasi. Aquests inclouen l'eix hipotalàmic-pituitari-adrenal i la via immunitària-inflamatòria i oxidativa, els quals, a la vegada, estan associats de manera independent en la patogènia de l'obesitat, de la dislipèmia, de la resistència a la insulina, de la hipertensió arterial i del desenvolupament de la SMet (48,50,51) (**Figura 4**). Al mateix temps, els trastorns mentals per si mateixos poden influir en l'estil de vida i els hàbits quotidians i també sobre el nivell socioeconòmic de l'individu, que al seu torn podrien contribuir en el desenvolupament de malalties físiques (49). A més, la presència d'alteracions metabòliques poden afavorir l'aparició o l'exacerbació de les malalties mentals (50). L'exposició prèvia a factors de risc com l'ús de substàncies tòxiques, l'abús infantil, els factors socioeconòmics i els factors de risc ambientals, poden actuar com a elements confusors en el desenvolupament de trastorns mentals i/o d'una condicions mèdiques (49).

D'altra banda, sembla que el microbioma ^{2*} pot tenir un efecte significatiu en el funcionament del cervell a través de l'eix intestí-cervell. S'ha constatat que el microbioma de les persones amb esquizofrènia difereix en diversitat i composició en

^{2*} Microbioma definida com el conjunt de microorganismes que habiten en el cos humà i la interrelació que tenen amb ell.

comparació amb el dels individus sans. Això obre noves perspectives en la prevenció i el tractament d'una àmplia gamma de trastorns mentals (52).

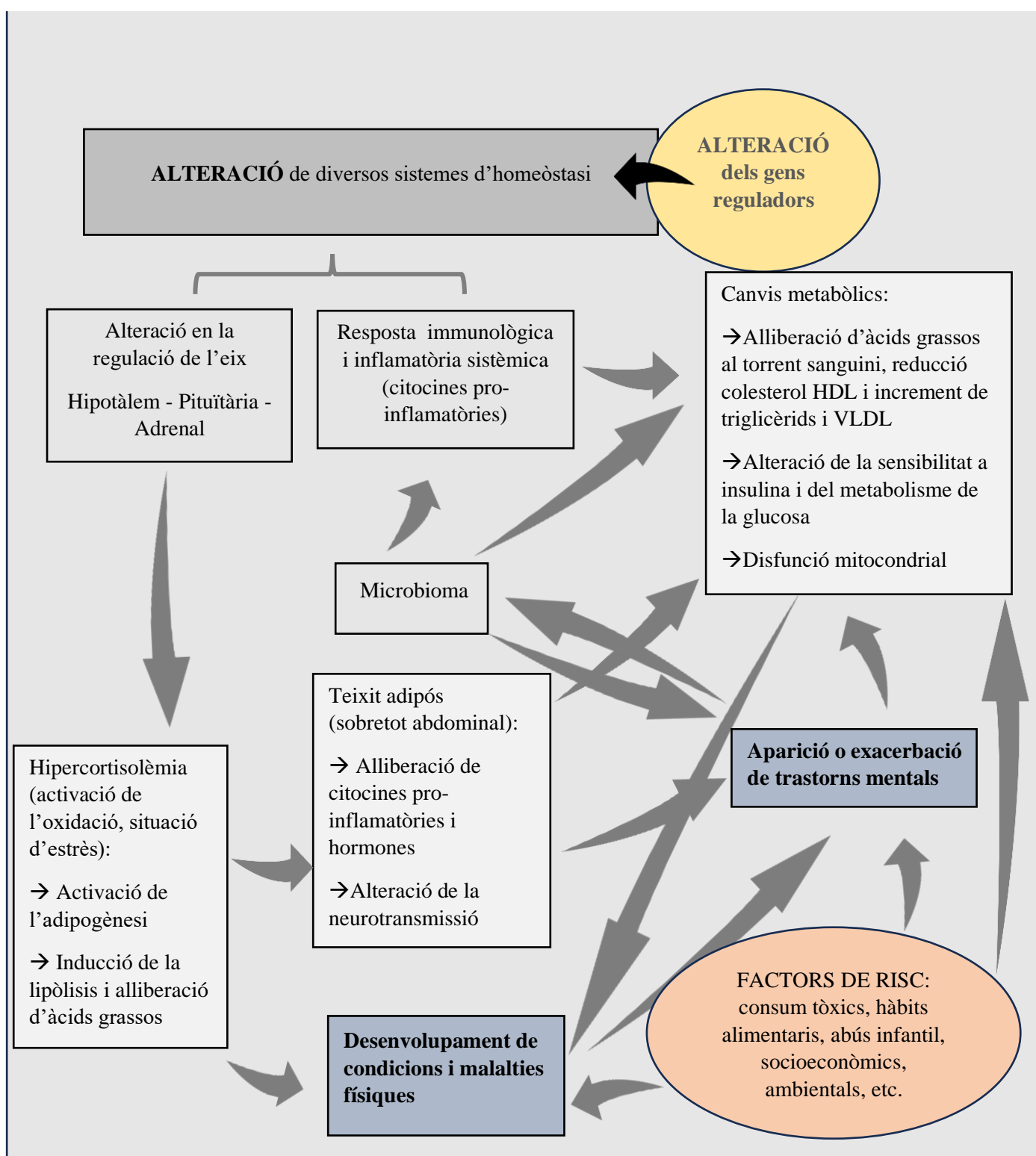
L'exploració de l'associació genètica és complexa a causa de la naturalesa multifactorial tant del trastorn mental com de la SMet. Els gens individuals no poden utilitzar-se amb precisió com si fossin biomarcadors per diagnosticar o predir aquestes síndromes, donada l'existència de nombrosos factors de confusió comòrbids físics, mentals, ambientals, entre altres. Malan-Müller et al. (53) preveu que en pocs anys serem capaços de genotipar als pacients amb esquizofrènia i estimar el risc poligènic. Això permetrà identificar aquells amb risc alt de desenvolupar alteracions metabòliques i realitzar intervencions personalitzades i precoces per reduir l'alta incidència de SMet i la morbimortalitat cardiovascular.

Dins del context de l'envelliment, Kirkpatrick et al. (54), segueixen endavant amb la hipòtesi de la *Dementia Praecox* de Kraepelin (55). Continuen defensant l'envelliment accelerat que s'observa en subjectes amb esquizofrènia i altres trastorns relacionats, el qual podria conduir a una progressiva disfunció cerebral, cognitiva, física i metabòlica. No obstant això, reconeixen el desafiament que suposa donar suport a aquesta teoria en un trastorn mental tant heterogeni com l'esquizofrènia, amb la presència de diversos factors que actuen com a elements de confusió. El coneixement sobre les vies moleculars que desencadenen en l'envelliment, incloent canvis epigenètics, la inflamació, la pèrdua de funcionalitat cel·lular, les alteracions metabòliques i els canvis en el microbioma intestinal, pot obrir camí al desenvolupament de noves teràpies destinades a millorar els resultats funcionals i/o retardar l'aparició de les malalties associades que es deriven d'aquest envelliment accelerat (54).

La interrelació de la salut mental i la salut física s'ha evidenciat excel·lentment en un estudi observacional i en una meta revisió, ambdós estudis publicats recentment. En el primer cas, es tracta d'un estudi observacional encapçalat per Momen et al. (49), que va incloure 5,9 milions de danesos, 11,8% dels quals amb diagnòstic de TMS. Després d'un període de seguiment mitjà de 15 anys va observar que les persones amb trastorn mental presentaven un 37% més de risc de patir una condició mèdica, entre les quals circulatòries, endocrines, pulmonars, gastrointestinals, urogenitals, musculoesquelètiques, hematològiques, càncers i neurològiques, risc que era més alt entre les persones que havien estat diagnosticades de trastorn mental a una edat més jove (49). En la segona meta revisió encapçalada per Dragioti et al. (19), es va fer palesa la contribució del trastorn mental en el pronòstic de les malalties físiques. Així, l'esquizofrènia va contribuir en el 12,0% a la mortalitat cardiovascular en persones

amb MCV prèvia, risc que s'accentuava sobretot en els estadis més inicials del trastorn psicòtic. Els investigadors van estimar que la prevalença d'esquizofrènia s'hauria de reduir el 83% per prevenir el 10% de les morts de causa cardiovascular en persones amb MCV prèvia i van destacar la importància de realitzar una prevenció dirigida als trastorns mentals i a mantenir a llarg termini l'estabilitat d'aquest, al ser factors clau en la reducció de la mortalitat cardiovascular (19).

Figura 4. Aproximació esquemàtica de la interacció bidireccional que s'establiria entre la salut somàtica i la salut mental

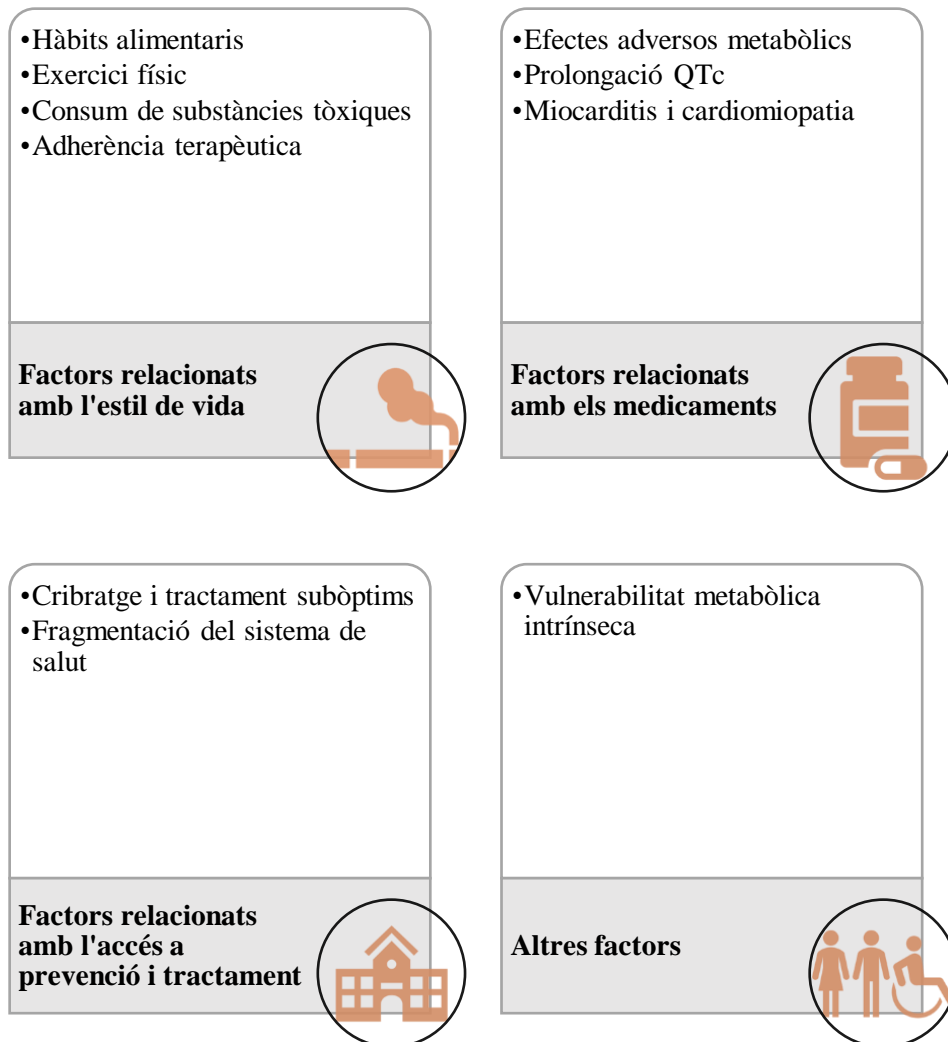


Font: adaptat de Penninx et al. 2018 (48), Morris et al. 2019 (50), Kirkpatrick et al. 2018 (54)

1.2.3.Mecanismes o factors etiològics de risc cardiovascular

Hi ha una gran varietat de factors, molts dels quals modificables (**Figura 5**) que poden predisposar a l'aparició precoç dels FRCV clàssics, com l'obesitat, la dislipèmia, la diabetis mellitus o la hipertensió arterial, que poden accelerar els processos fisiopatològics com l'aterosclerosi, relacionats amb la morbimortalitat cardiovascular de persones amb TMS (19).

Figura 5. Alguns mecanismes o factors etiològics de risc cardiovascular



Font: adaptat de Dragioti et al. 2023 (19)

1.2.3.1. L'estil de vida

L'estil de vida és el conjunt de conductes i actituds que repercuteixen en la salut d'una persona i inclou l'hàbit alimentari, l'exercici físic i els hàbits tòxics i altres comportaments que suposen un risc per l'individu. Els hàbits alimentaris poc saludables, la inactivitat física, la mala higiene del son i sobretot el consum de tòxics, especialment del tabac, són patrons freqüents d'aquest grup de persones (20,56,57). Alguns investigadors inclouen l'adherència al tractament antipsicòtic dins aquest grup, la qual tindria efecte en l'estabilitat simptomàtica del trastorn mental, en l'autocura i en la discontinuació de tractaments cardiometabòlics i del control de FRCV (58).

1.2.3.1.1. L'hàbit alimentari



El patró dietètic de les persones amb esquizofrènia seria de baixa qualitat, amb un elevat contingut calòric basat en carbohidrats refinats i grasses saturades, baix en fibra, en àcids grassos ω -3 i ω -6, vitamines i minerals (59). Una revisió sistemàtica encapçalada per Teasdale et al. (56), va analitzar el tipus d'alimentació en persones amb trastorns psicòtics i trastorn bipolar, d'un total de 58 estudis que incloïen més de 35.000 persones amb TMS. Aquests, van evidenciar una ingesta energètica significativament major per part del grup TMS en comparació al grup control i també el consum freqüent d'aliments amb elevat contingut de sodi, begudes ensucrades i aliments precuinats de menjar ràpid (56). D'altra banda, un estudi danès liderat per Jakobsen et al. (57), va incloure 428 persones amb trastorn de l'espectre esquizofrènic que presentaven obesitat abdominal, amb l'objectiu d'analitzar els hàbits alimentaris i el grau d'activitat física en persones amb esquizofrènia i obesitat abdominal i comparar amb les recomanacions actuals i amb la població general danesa. Va observar que si bé la distribució de nutrients de la dieta s'alineava amb les recomanacions nacionals, la ingesta de grassa saturada, sucre i alcohol excedien a les quantitats recomanades. De nou la ingesta de fibra, verdures, fruita i peix eren insuficients i també menor en comparació amb la població general. Tant sols el 10,7% dels participants presentaven un

patró dietètic saludable. També es va observar associació significativa entre la presència de simptomatologia negativa, la qualitat dietètica més pobre i un menor nivell d'activitat física. D'acord als resultats, els investigadors van suggerir que el consum energètic en persones obeses amb esquizofrènia no era més elevat que el de la població general i la obesitat seria probablement el resultat d'un menor nivell d'activitat física i dels efectes metabòlics de la medicació antipsicòtica. També van considerar que la simptomatologia negativa podria jugar un paper important al respecte i van concloure que les intervencions sobre l'estil de vida incloent els hàbits alimentaris i l'activitat física eren cabdals en la reducció de l'excés de morbiditat cardiovascular i mortalitat (57).

Una de les limitacions que van reconeixen els autors d'una revisió exploratòria (de l'anglès *Scoping review*) que va incloure més de 800 estudis, entre observacionals i experimentals, en persones amb esquizofrènia, fa referència al disseny i a la limitació en l'externalització dels resultats a altres poblacions o contextos (59). Van ressaltar la necessitat de millorar el rigor científic en aquesta àrea, particularment en l'avaluació de la validesa i fiabilitat de les metodologies a través de mètodes apropiats, més objectius i estandarditzats, incorporant en l'anàlisi marcadors biològics (56).

Recentment ha aparegut un nou camp de recerca conegut com la *nutritional psychiatry* que estudia els mecanismes pels quals els factors nutricionals podrien afectar la salut neurològica, cognitiva i emocional d'un individu (59,60). Aquest fet comportaria una nova perspectiva al tractament dels trastorns mentals a través d'un enfoc integral (61), com a teràpia adjuvant a la farmacoteràpia i a la psicoteràpia en el maneig simptomàtic dels trastorns mentals. Un exemple el constituïrien els probiòtics que una vegada administrats, actuarien hipotèticament, millorant la integritat de la mucosa gastrointestinal aspecte que permetria reduir la capacitat de les endotoxines a accedir al torrent sanguini i disminuir la inflamació global. Aquesta reducció podria resultar en una millora en la regulació de l'eix hipotalàmic-pituitari-adrenal i l'activitat neurotransmisora (61). Les intervencions dietètiques i preparats nutricionals també permetrien modular alguns dels mecanismes neurobiològics, incloent la inflamació, l'estrès oxidatiu, el microbioma intestinal, les modificacions epigenètiques i la neuroplasticitat (62). A aquest respecte Xu et al. (63), va liderar una revisió sistemàtica i metaanàlisi amb l'objectiu d'analitzar l'eficàcia de diversos complements nutricionals com

adjuvant al tractament de l'esquizofrènia: l'àcid fòlic o la vitamina B12, la vitamina D, la N-acetilcisteïna i els àcids grassos omega-3 poliinsaturats (incloent l'àcid docosahexenoic i l'àcid eicosapentanoic). En la metaanàlisi va incloure 17 assaigs clínics i 1.165 individus. La variable principal de la revisió va ser la millora simptomàtica mesurada a través de l'escala d'avaluació de la psicopatologia positiva i negativa (PANSS, de l'anglès *Positive and Negative Syndrome Scale*). Va observar que la suplementació amb N-acetilcisteïna va ser més eficaç que placebo en la disminució de la puntuació PANSS (-7,8 punts), seguit de l'àcid fòlic o la vitamina B12 (-6,6 punts) i dels àcids grassos omega-3 poliinsaturats (-5,1 punts). Tot i així, els autors van qüestionar la rellevància clínica d'una reducció de 7 o 8 punts en l'escala de la PANSS. A més cal considerar la qualitat de l'evidència, amb un elevat grau d'heterogeneïtat entre els estudis (I^2 per àcid fòlic/vit 97%, per vitamina D 75%, per N-acetilcisteïna 66% i per àcids grassos omega-3 poliinsaturats de 88%) i una mida mostral reduïda. Derivat d'aquests resultats comenten la necessitat de disposar d'estudis a gran escala per confirmar els efectes beneficiosos dels suplementos nutricionals en el maneig de l'esquizofrènia (63).

1.2.3.1.2. L'activitat física



Els pacients amb esquizofrènia tendeixen a ser menys actius i més sedentaris en comparació amb individus de la mateixa edat i sexe de la població general (57). El sedentarisme s'entén com el fet de passar molta estona asseguts o estirats al llarg del dia, que inclou típicament veure la televisió, jugar a consoles o utilitzar l'ordinador, conduir un automòbil o llegir (64). L'evidència actual mostra que passar massa temps assegut durant el dia és un risc per a la salut tant important com no realitzar suficient activitat física o fumar (64). S'estima que una de cada dues persones amb esquizofrènia no aconsegueix assolir la recomanació mínima de 150 minuts setmanals (2,5 hores) d'activitat física aeròbica d'intensitat moderada (65), valor fixat per la OMS la qual la considera una prioritat de salut pública (66).

S'observen diferències geogràfiques en el comportament sedentari en les persones amb TMS. Així, els europeus serien els més actius físicament parlant, seguit dels nord i sud americans, situant, en darrer lloc, als asiàtics. Els factors sociodemogràfics com l'estat civil solter o estar a l'atur i el nivell educatiu baix constituïrien barreres per mantenir un nivell adequat d'activitat física. Altres factors com el temps d'evolució del trastorn mental, la presència de deteriorament cognitiu o l'ús de medicació antipsicòtica probablement pels efectes sedants d'aquests, també s'associarien a una menor activitat física (65).

Una revisió sistemàtica encapçalada per Firth et al. (67), va constatar l'existència de diversos factors que motivarien i limitarien l'exercici físic en persones amb TMS. Entre les motivacions principals es trobarien la pèrdua de pes (83% de les persones), la millora de l'estat d'ànim (81%) i la reducció de l'estrès (78%). D'altra banda, l'apatia i l'estrès es van identificar com a obstacles freqüents per la pràctica de l'exercici (61% dels pacients), seguit de la falta de suport (50%). Aquests resultats indicarien la necessitat de proporcionar als pacients un recolzament professional per identificar i aconseguir els seus objectius d'exercici, amb acompanyament en la superació de les barreres psicològiques i en el manteniment de la motivació respecte una activitat física regular (67).

D'altra banda, una revisió sistemàtica encapçalada també per Firth et al. (68), va analitzar els efectes cognitius de l'exercici aeròbic en persones amb esquizofrènia. L'estudi va constatar que l'exercici físic permetia millorar significativament la funció cognitiva global, sobretot els dominis de la memòria de treball, la cognició social i l'atenció/vigília. No obstant la velocitat de processament, la memòria verbal, la memòria visual i la resolució de problemes no es modificava. La millora era més pronunciada quan es realitzava més exercici i estava supervisat per professionals. Tot i així seria necessari estudis a més llarg termini per establir l'eficàcia de l'exercici físic en la millora cognitiva en les persones amb esquizofrènia (68).

1.2.3.1.3. Consum de tòxics



El tabac

El tabaquisme és notablement més freqüent en l'esquizofrènia (OR 5,3) que en la població general (18,69) i que multiplica pràcticament per tres el risc de morir en persones amb TMS (OR 2,85) (20). Després del factor edat, el tabaquisme és el factor predictiu que més s'associa a la mortalitat, i que es relaciona directament amb la quantitat de tabac consumit, de manera que un consum més elevat s'associa a un risc major (20).

L'impacte del consum de tabac en la mortalitat en persones amb esquizofrènia va ser determinat en un estudi encapçalat per Kelly et al. (70), que va incloure un total de 1.213 persones amb esquizofrènia d'un centre de salut mental de l'estat de Maryland, EUA que va seguir durant 10 anys. La prevalença del consum de tabac va ser del 55% en persones amb esquizofrènia. Les persones d'almenys 35 anys, fumadores i amb esquizofrènia presentaven el doble de risc de morir que les no fumadores amb esquizofrènia (HR 2,1). No es va observar augment de risc en menors de 35 anys que els investigadors van atribuir a la baixa taxa de mortalitat en aquest tram i el temps d'exposició insuficient per evidenciar-ne l'efecte. Els resultats van suggerir que a major quantitat de cigarrets fumats diàriament, major va ser el risc de mortalitat en persones amb esquizofrènia. El tram de 35 a 54 anys que fumaven més d'un paquet de cigarrets al dia, presentaven un risc absolut de mortalitat del 170% superior (HR 2,7) en comparació amb els no fumadors. La MCV va ser la causa més freqüent de mort, essent les d'origen cardíac la causa majoritària en els fumadors en comparació amb els no fumadors (43,1% i 18,6%, respectivament). No obstant, no es va observar associació entre la mortalitat per càncer i el tabaquisme, que els investigadors van atribuir a l'edat relativament jove de la mostra analitzada (70).

D'altra banda, les persones amb TMS que fumen presenten un nivell més elevat d'addició a la nicotina en comparació amb aquelles que també fumen però no presenten TMS. Això, queda corroborat per la quantitat més gran de tabac consumit, els nivells més alts de monòxid de carboni exhalat (71) i la menor proporció de persones que aconseguixen abandonar l'hàbit (72). Tot i que la causa d'aquest consum elevat de tabac en persones amb esquizofrènia encara és desconeguda, alguns investigadors suggereixen que podria estar

relacionada amb la millora de la funció cognitiva, l'alleujament de la simptomatologia extrapiramidal o de la simptomatologia negativa pròpia del trastorn mental (71).



El cànnabis

L'ús de cànnabis podria desencadenar i/o agreujar l'esquizofrènia, especialment quan el consum és elevat i regular. S'estima que la fracció de risc atribuïble a l'esquizofrènia degut al consum de cànnabis s'ha multiplicat per tres o per quatre en les últimes dues dècades (73). Existiria relació entre el trastorn greu per l'ús de cànnabis i l'esquizofrènia, especialment en els homes joves d'entre 16 i 25 anys, els quals serien particularment vulnerables. Així ho mostra un estudi liderat per Hjorthøj et al. (73) el qual va incloure una cohort de més de 6,9 milions de persones d'edat entre 16 i 49 anys des del 1972 al 2021, amb l'objectiu de determinar la incidència de trastorn per ús de cànnabis i l'esquizofrènia. La proporció ajustada de persones amb trastorn per consum de cànnabis diagnosticades d'esquizofrènia va ser 2,31 i una associació estadísticament significativa entre el sexe i el trastorn per l'ús de cànnabis ($p < 0,001$), el qual va ser superior en homes que en dones (2,42 i 2,02, respectivament). Durant el període d'estudi, el canvi percentual mitjà anual en la fracció de risc atribuïble al trastorn per consum de cànnabis sobre la incidència de la esquizofrènia va ser del 4,8 en el cas dels homes i de 3,2 en el cas de les dones, amb una taxa d'incidència superior entre poblacions d'homes més joves, particularment en la franja de 16 a 20 anys que duplicaria la de les dones (3,84 i 1,81, respectivament). Assumint la relació causal entre el consum i l'esquizofrènia, l'any 2021 aproximadament el 15% dels casos recents d'esquizofrènia entre els homes es podrien haver evitat en absència del cànnabis, essent del 4% en el cas de les dones. En el cas d'homes joves la proporció evitable d'esquizofrènia associada a cànnabis seria del 25-30% (73). Tot i que el trastorn d'ús de cànnabis no sigui responsable de la majoria de casos amb esquizofrènia, semblaria que hi contribueixi en una proporció significativa i constant en les darreres dècades (73). Donat que patir esquizofrènia empitjoraria el pronòstic de les malalties físiques com la MCV

(19). En aquest context, doncs, l'ús de cànnabis es podria considerar un FRCV (74).



L'alcohol

Hi ha indicis d'un consum notable de begudes alcohòliques i altres substàncies en individus amb esquizofrènia. Kelly et al. (70), va constatar un consum elevat de tòxics entre els pacients amb TMS, 58% dels quals amb esquizofrènia; el 34% presentaven un trastorn relacionat amb l'alcohol, el 34% consumien de manera regular cànnabis i el 27% cocaïna (70). Un altre exemple és l'estudi encapçalat per Tadesse et al. (75), que va determinar el consum d'alcohol en una mostra de pacients ambulatoris amb esquizofrènia pertanyents a la zona d'influència d'un hospital psiquiàtric situat a Addis Ababa (Etiòpia). L'estudi que va incloure 406 pacients va determinar una prevalença de consum d'alcohol del 38,4%. Com a factors associats es van trobar el sexe masculí (OR 5,8), la durada de la malaltia psiquiàtrica (OR 3,9), estar divorciat (OR 4,3) o vidu (OR 3,5) o l'ús concomitant d'altres substàncies (OR 3,7). Els investigadors van concloure que l'ús crònic d'alcohol era molt freqüent en persones amb esquizofrènia afectant aproximadament a quatre de cada deu, pel que van fer una crida a la urgència d'instaurar un cribratge estricte de l'alcohol i un maneig integral en persones amb diagnòstic de patologia dual, particularment en aquells que viuen en països de rendes baixes que no poden accedir al tractament adequat (75).

L'associació entre el consum d'alcohol i la MCV és complexa i en ocasions paradoxal, principalment a causa de biaixos o limitacions metodològiques, com la mesura de l'exposició, els grups de referència i les variables de confusió. La majoria dels estudis epidemiològics es basen en una única mesura inicial del consum d'alcohol i assumeixen que el patró de consum (auto informat) es manté constant al llarg del temps (76). I aquests, indiquen que el consum d'alcohol, pot afectar negativament la història natural de la malaltia mental, de la qualitat de vida del pacient, del compliment del tractament i de l'eficàcia de la medicació (77).

1.2.3.1.4. L'adherència als medicaments



Tot i els efectes metabòlics associats als antipsicòtics, el seu ús s'ha relacionat amb una reducció substancial del risc de discontinuació de medicaments cardiometabòlics com les estatines, els antidiabètics o els antihipertensius indispensables pel control de FRCV en persones amb esquizofrènia. Així ho suggereix un estudi liderat per Solmi et al. (58), que va incloure 52.607 persones amb esquizofrènia per explorar l'associació entre l'ús dels medicaments antipsicòtics i la discontinuació de medicaments pel control de FRCV, que anomenen medicaments cardiometabòlics. L'estudi va evidenciar que l'ús de qualsevol antipsicòtic respecte el no ús, s'associava a una reducció de la discontinuació dels antidiabètics (HR 0,56), de les estatines (HR 0,61), dels antihipertensius (HR 0,63) i dels β -bloquejants (HR 0,79). La clozapina seguit de la olanzapina van ser els antipsicòtics amb un risc de discontinuació menor dels medicaments cardiometabòlics (HR 0,34 a 0,55 i 0,43 a 0,71, respectivament). Els investigadors van atribuir aquests resultats a l'estabilitat simptomàtica que s'aconseguiria mitjançant l'ús dels antipsicòtics la qual, a la vegada, afavoriria l'autocura i milloraria indirectament la continuïtat i l'adherència dels medicaments cardiometabòlics necessaris pel control adequat dels FRCV en persones amb esquizofrènia (58). Solmi i col·laboradors van considerar aquests resultats clínicament rellevants d'acord a l'evidència disponible en persones no TMS, la qual associa l'adherència de les estatines a una reducció del 15% (RR 0,85) en el risc de MCV i una reducció del 45% (RR 0,55) en la mortalitat per qualsevol causa, i en el cas dels antihipertensius a una reducció del 19% (RR 0,81) en el risc de MCV i del 29% (RR 0,71) en la mortalitat per qualsevol causa (78).

1.2.3.2. Factors relacionats amb els psicofàrmacs

Els **antipsicòtics** formen part de la majoria d'esquemes terapèutics de persones amb esquizofrènia i constitueixen un dels pilars fonamentals en el tractament simptomàtic agut i de manteniment del trastorn mental (79,80). Tanmateix, el seu ús s'associaria a alteracions de diversos paràmetres metabòlics com l'increment ponderal, les alteracions del perfil lipídic i del control de la glucèmia, amb diferències considerables entre les molècules (81). Conèixer el grau d'alteració metabòlica que es produeix durant el tractament amb un antipsicòtic així com els factors que en predisposen van ser els objectius d'una revisió sistemàtica encapçalada per Pillinger et al. (82), la qual va incloure 100 assajos clínics, 25.952 persones amb esquizofrènia i 18 antipsicòtics d'administració per via oral. En la **Figura 6** s'aprecia un mapa de color dels fàrmacs antipsicòtics ordenats segons el grau d'alteració per diferents paràmetres. D'acord als resultats de la metaanàlisi, els investigadors van considerar l'existència de diferències notables en el perfil d'efectes secundaris a nivell metabòlic entre els antipsicòtics. La olanzapina i la clozapina serien els que presentarien un perfil metabòlic menys favorable, i per contra, l'aripirazol, el brexpiprazol, la cariprazina, la lurasidona i la ziprasidona presentarien un perfil més favorable. L'excés de pes en la situació basal, el sexe masculí i l'ètnia no blanca constituïrien factors predictors de susceptibilitat als canvis metabòlics induïts pels antipsicòtics (82).

Figura 6. Mapa de color de 18 antipsicòtics i grau d'alteració de diferents paràmetres

	Weight	Body-mass index	Glucose	LDL cholesterol	Total cholesterol	HDL cholesterol	Triglycerides
Haloperidol	0.10	0.08	0.59		0.59		0.63
Ziprasidone	0.10		0.42	0.12	0.25	0.24	0.33
Aripiprazole	0.26	0.11	0.55	0.48	0.50	0.26	0.33
Lurasidone	0.32	0.37	0.09	0.27	0.27	0.45	0.26
Cariprazine	0.37		0.70	0.07	0.16	0.47	0.28
Fluphenazine	0.38						
Amisulpride	0.41		0.14		0.64	0.83	0.42
Brexipiprazole	0.45		0.40	0.66	0.52	0.18	0.23
Flupenthixol	0.44						
Asenapine	0.56		0.22				
Risperidone and Paliperidone	0.58	0.56	0.46	0.54	0.55	0.51	0.39
Quetiapine	0.65	0.68	0.47	0.91	0.82	0.59	0.71
Iloperidone	0.70		0.73		0.19		0.63
Sertindole	0.81	0.72	0.36		0.26		0.29
Zotepine	0.88		0.94				0.94
Clozapine	0.90	0.85	0.97		0.97		0.97
Olanzapine	0.92	0.93	0.67	0.96	0.91	0.76	0.83

P-score 0 0.50 1.0

Font: Pillinger et al. 2020 (82)

Els valors reflecteixen la puntuació P, que classifica els antipsicòtics en una escala contínua de 0 a 1. Una puntuació P més pròxima a 1 indica un efecte major sobre un paràmetre, excepte en el cas del colesterol HDL, pel qual una puntuació pròxima a 1 indicaria un increment menor d'aquest.

A part dels efectes sobre el metabolisme, els antipsicòtics s'han relacionat amb disfuncions cardíacaes que podrien contribuir a la morbiditat i mortalitat cardiovascular. Els antipsicòtics s'han associat a una disminució de la fracció d'ejecció del ventricle esquerre, particularment la clozapina (83) i també a alteracions de l'electrocardiograma i prolongació del segment QTc que podria augmentar el risc d'arrítmies, particularment l'amisulprida, la ziprasidona i la iloperidona. La lurasidona i els agonistes parcials de la dopamina com aripiprazol, brexpiprazol i cariprazina sembla que presenten un perfil més benigne sobre el segment QTc (84,85). L'allargament del segment QTc és cinc vegades més freqüent entre els pacients que reben tractament amb antipsicòtics i és més evident en la politeràpia antipsicòtica, en dosis altes i en persones d'edat més avançada, les quals serien més sensibles als seus efectes (85,86). Segons les guies de pràctica

clínica de la Societat Britànica del Ritme Cardíac (de l'anglès *British Heart Rhythm Society*) sobre el tractament de pacients que desenvolupen prolongació del QT amb medicació antipsicòtica, recomanen aturar el fàrmac sospitós si el segment QTc > 500 ms, la derivació preferent al metge cardíolog i monitoritzar l'electrocardiograma per la detecció d'arrítmies ventriculars (87). D'altra banda, la clozapina —antipsicòtic indicat en l'esquizofrènia resistent— s'ha relacionat amb el desenvolupament de miocarditis, amb una incidència que tot i ser baixa (3,2% en 6,7 anys) té una mortalitat destacable (del 5%) (88). No obstant la detecció d'aquest efecte secundari és desigual en diferents països a tenor dels registres proporcionats pels Serveis de Farmacovigilància estatals. Així Austràlia seria el país que concentraria més de la meitat de les notificacions oficialment realitzades (89). El risc de miocarditis seria major durant les primeres quatre setmanes d'iniciar la clozapina que justificaria la protocol·lització de la monitorització de diferents variables físiques com la freqüència respiratòria i la temperatura, i analítiques com la proteïna C reactiva i les troponines (86,88,90).

Respecte l'ús continuat dels **eutimitzants** que formen part de l'esquema terapèutic en una part dels pacients amb esquizofrènia, també es relacionarien amb efectes a nivell renal, metabòlic i hepàtic. Això ho evidencia un estudi de cohorts que va incloure pacients diagnosticats de trastorn bipolar els quals rebien com a tractament de manteniment el liti, el valproat, entre altres (com olanzapina i quetiapina). Comparat amb els pacients en tractament amb liti, el grup que rebia valproat presentaven taxes més reduïdes de malaltia renal crònica (HR 0,56), d'hipotiroïdisme (HR 0,60), d'hipertiroïdisme (HR 0,24) i d'hipercalcèmia (HR 0,25). Per contra, l'ús de valproat es va associar amb un augment de pes superior al 15% (HR 1,62) respecte els tractats amb liti. No es van observar diferències significatives en la taxa de diabetis mellitus, MCV o hepatotoxicitat (91).

Finalment, l'ús d'**antidepressius** també s'ha relacionat amb efectes adversos a nivell metabòlic i cardíac, que es van evidenciar en un estudi encapçalat per Cipriani et al. (92), que va incloure 522 assaigs clínics (controlats amb placebo o comparador actiu), 116.477 participants i un total de 21 antidepressius diferents utilitzats en el tractament agut del trastorn depressiu major. Una de les variables principals de l'estudi va ser l'acceptabilitat definida com el cessament de l'antidepressiu per qualsevol causa. Respecte la tolerabilitat, l'agomelatina, el

citalopram, l'escitalopram, la fluoxetina, la sertralina i la vortioxetina van ser més ben tolerats que els antidepressius comparadors (OR 0,43 a 0,77), mentre que l'amitriptilina, la clomipramina, la duloxetina, la fluvoxamina, la reboxetina, la trazodona i la venlafaxina van presentar taxes de discontinuació més altes (OR 1,30 a 2,32) (92). En la mateixa línia, una revisió va analitzar els efectes adversos cardiovasculars i metabòlics dels antidepressius. Els inhibidors selectius de la recaptació de la serotonina i noradrenalina (ISRN) com la venlafaxina i la duloxetina es van associar a un increment del ritme cardíac i els inhibidors selectius de la recaptació de la serotonina (ISRS) en particular el citalopram i l'escitalopram, però també la sertralina, la fluoxetina i la paroxetina es van associar a la prolongació del segment QTc, essent més evident a dosis més altes i en pacients d'edat més avançada (93). La venlafaxina es va associar a hipertensió arterial clínicament significativa, particularment a dosis altes, efecte que també es va observar amb la duloxetina. D'altra banda la hipotensió ortostàtica seria més habitual en els antidepressius tricíclics i en la paroxetina, efecte advers relacionat probablement amb el major efecte anticolinèrgic. La paroxetina, la mirtazapina i els antidepressius tricíclics van ser els antidepressius que es van associar a un major increment de pes (94).

L'efecte dels antipsicòtics en relació a l'augment ponderal es podria atribuir a l'augment de la gana, al retard en la senyal de la sacietat i a l'increment de la ingesta de les begudes ensucrades per contrarestar la sequedat de boca, en el que estarien involucrats receptors histaminèrgics (H_1), serotoninèrgics (5-HT_{2A} i 5-HT_{2C}) i adrenèrgics (α_1) (93–95). L'alteració del perfil lipídic amb nivells elevats de triglicèrids i nivells baixos en el colesterol HDL, serien característics dels antipsicòtics atípics com la clozapina, l'olanzapina i la quetiapina (23,82,95), efecte que estaria relacionat amb la inducció/inhibició enzimàtica de la síntesis del colesterol i de l'apolipoproteïna B (95).

Malgrat l'efecte iatrogènic dels antipsicòtics sobre el metabolisme, el seu ús no es tradueix en un augment de la hospitalització per malaltia cardiovascular ni en un augment de la mortalitat. Un estudi observacional realitzat en una cohort de 62.250 persones amb esquizofrènia i seguiment de vint anys, fa palès l'efecte protector dels antipsicòtics en relació amb la mortalitat. En concret, l'ús dels antipsicòtics permetria reduir el risc de mortalitat per qualsevol causa en un 52% (HR 0,48), el risc de mortalitat cardiovascular en un 38% (HR 0,62), i el risc de

mortalitat per suïcidi en un 48% (HR 0,52) respecte les persones amb esquizofrènia no tractades amb antipsicòtics. El resultat més beneficiós es va associar amb l'ús de clozapina en termes de mortalitat per totes les causes (HR 0,39), per mortalitat cardiovascular (HR 0,55) i mortalitat per suïcidi (HR 0,21). Les taxes de mortalitat acumulades durant el seguiment màxim de 20 anys van ser del 46,2% en absència d'antipsicòtics, del 25,5% per a qualsevol ús d'antipsicòtics i del 15,6% per a l'ús de la clozapina. Aquestes dades suggereixen que l'ús d'antipsicòtics a llarg termini no augmentarien la morbiditat física greu que condueix a l'hospitalització i comportaria una reducció substancial de la mortalitat, especialment entre els tractats amb la clozapina (96). El paper protector dels antipsicòtics queda corroborat a través d'una revisió sistemàtica encapçalada per Correll et al. (97), que va incloure 135 estudis i més de 4,5 milions de pacients amb esquizofrènia. Els antipsicòtics van ser protectors davant de la mortalitat per totes les causes en comparació amb el no ús dels mateixos (RR 0,71), amb un efecte major pels antipsicòtics injectables d'alliberació perllongada (ILP) de segona generació (RR 0,39), per la clozapina (RR 0,43) o per qualsevol antipsicòtic ILP (RR 0,47). Els antipsicòtics també van mostrar un efecte protector en la mortalitat per suïcidi essent la clozapina el millor (RR 0,22), seguit dels antipsicòtics ILP de segona generació (RR 0,43) i en la mortalitat per causes naturals on la clozapina (RR 0,50) i els antipsicòtics de segona generació (RR 0,57) van mostrar un efecte protector major (97). D'acord a aquestes dades, els investigadors van suggerir que l'ús d'antipsicòtics permetrien reduir el risc de recaiguda del trastorn mental i mantenir l'estabilitat simptomàtica afavorint l'adopció d'un estil de vida saludable i adherència al tractament farmacològic no només psiquiàtric sinó també cardiometabòlic (58,96,97). El tractament de manteniment amb antipsicòtics i l'inici precoç de l'antipsicòtic ILP de segona generació o clozapina podrien reduir la bretxa de mortalitat observada en les persones amb esquizofrènia (97).

1.2.3.3. Factors relacionats amb l'accés a la prevenció i tractament

Diferents estudis han constatat que les persones amb TMS reben una atenció subòptima tant en el control de FRCV com en el cribratge i tractament de la MCV (31,43,98). Un exemple el constitueix l'estudi observacional de Bakkedal et al. (31), ja comentat anteriorment, en el que els autors van constatar que si bé el control glucèmic era similar en el grup TMS i no TMS, l'ús d'hipoglucemiants durant els primers anys després del diagnòstic de diabetis mellitus era superior en el grup de pacients amb TMS (OR 1,05). No obstant, la taxa d'utilització de la resta de medicaments cardiometabòlics com els antihipertensius i els hipolipemians, va ser menor en pacients amb TMS (OR 0,96) (31). Un altre exemple, el constitueix la revisió sistemàtica encapçalada per Solmi et al. (98), la qual va evidenciar que comparat amb les persones no TMS, la taxa de cribratge o tractament de MCV i específicament la malaltia coronària o cerebrovascular era menor (OR 0,77, 0,73 i 0,81 respectivament). També van constatar desigualtats en qualsevol cribratge, intervenció, cateterisme o revascularització de la malaltia coronària, trombólisi per ictus i qualsevol tractament específic per la MCV al llarg dels diferents trastorns mentals, essent en la esquizofrènia, on la disparitat era més evident (98).

Ali et al. (99), consideren que les barreres que dificulten la monitorització i el maneig de la comorbiditat cardiovascular en persones amb tractament antipsicòtic és multidimensional (**Figura 7**) i proposen la següent classificació per facilitar-ne la anàlisi: a) factors extrínsecs: factors que depenen del sistema d'atenció sanitària i professionals de la salut, i b) factors intrínsecs: factors que depenen del pacient. Respecte els factors extrínsecs, la fragmentació del sistema de salut, entre l'atenció especialitzada de salut mental i l'atenció primària, dificultaria la comunicació efectiva i la col·laboració i consens entre professionals dels diferents dispositius i nivells assistencials que vetlli pel cribratge i maneig de la salut cardiovascular de les persones amb esquizofrènia. La manca de temps i la pressió assistencial serien factors que dificultarien l'establiment d'una interacció efectiva i d'una aliança terapèutica professional i pacient adequada que faciliti la presa de decisions compartida. També l'estigmatització per part dels professionals de la salut, del pacient amb TMS i la subestimació de la seva capacitat en la participació de la seva autocura. Respecte els factors intrínsecs el deteriorament seria un aspecte a considerar, ja que s'estima que el 80% dels pacients amb esquizofrènia presentarien dèficits cognitius (100), que en dificultaria el cribratge i el seguiment

de la salut cardiovascular. Així ho va constatar l'estudi de Dickerson et al. (20), en una cohort de 1.494 pacients amb TMS i seguiment de 20 anys de seguiment, el qual va identificar la presència de deteriorament cognitiu com un dels factors predictors independent de mortalitat per causa natural. El nostre grup d'investigadors, encapçalat per Foguet et al. (100), també va poder constatar en una mostra de 60 individus amb TMS, que aquells que tenien una afectació cognitiva presentaven un RCV significativament més alt que els que no la tenien (100). A la pràctica clínica, l'associació entre l'afectació cognitiva i un RCV més elevat té implicacions pràctiques, donat que obliga a prioritzar aquest grup de persones i a adaptar la intervenció psicoeducativa per millorar-ne l'eficàcia (101).

Figura 7. Barreres pel cribratge i seguiment de la salut cardiovascular en persones amb TMS

Factors extrínsecs

- Fragmentació del sistema sanitari
- Pressió assistencial
- L'estigmatització i baixa confiança en l'autocura



Factors intrínsecs

- Deteriorament cognitiu
- Aïllament social
- Baixa consciència de malaltia i d'adherència als tractaments
- Conducta agressiva
- Efectes adversos derivats dels psicofàrmacs
- L'estigma



Font: Ali et al. 2020 (99)

La limitació a la comprensió de les condicions mèdiques, la menor capacitat per l'autocura i per la comunicació efectiva amb els professionals de salut serien algunes de les raons que recolzarien aquesta troballa (20). La baixa consciència de malaltia i l'adherència als tractaments podrien constituir barreres pel cribratge i maneig de la salut cardiovascular, alhora agreujades per la presència de trastorn

d'ús de substàncies i recursos econòmics limitats. La conducta agressiva induïda o percebuda de persones amb esquizofrènia són, per a molts professionals, situacions complexes de gestionar i una barrera per la realització dels controls de salut. L'estigma per part del pacient de patir un trastorn mental suposa, segons l'evidència publicada, una barrera pel cribratge i maneig de les comorbiditats mèdiques i salut cardiovascular, que suposa una imatge d'estar malalt i afecta a la interacció amb altres persones (43,98,99).

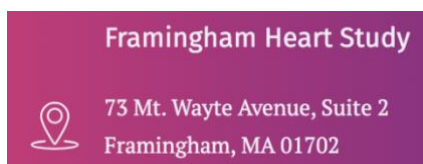
1.2.3.4. Altres factors

Les persones amb esquizofrènia presentarien certa vulnerabilitat a alteracions del seu metabolisme fet que es va constatar en un estudi multicèntric encapçalat per Bioque et al. (22). L'estudi va incloure una població jove de pacients d'edat compresa entre 7 a 35 anys (edat mitjana 23,6 anys (DE 6) que havien patit recentment un primer episodi psicòtic. Es va observar que en comparació amb controls sans de la mateixa franja d'edat, el grup de persones amb l'episodi psicòtic presentava ja des del principi de l'estudi l'alteració de certs paràmetres metabòlics (nivells més elevats en el colesterol LDL i nivells baixos de colesterol HDL). A més, durant els dos anys de seguiment que es va realitzar, el grup de pacients que havien patit el brot psicòtic van presentar un empitjorament més ràpid de la major part dels paràmetres analitzats, incloent el pes, l'IMC, la circumferència abdominal, el colesterol HDL, els triglicèrids i la glucèmia. Igualment, la taxa de SMet va ser significativament més alta en el grup de pacients amb un brot psicòtic que en persones mentalment sanes (14,6% i 3,4%, respectivament ($p = 0,001$)) (22).

1.3. L'estimació del risc cardiovascular mitjançant taules de risc cardiovascular

La MCV és una de les causes principals de morbidimortalitat en la població general i en persones amb esquizofrènia. En aquest context, totes les estratègies encaminades al control dels FRCV modificables que hi contribueixen són cabdals per la seva prevenció (10,102,103). La promoció d'un estil de vida saludable, evitar conductes de risc, particularment el tabac i l'ús de fàrmacs específics pel control de FRCV com la diabetis mellitus, la dislipèmia i la hipertensió arterial, permeten reduir el RCV i la morbidimortalitat cardiovascular (10,32,34).

Les guies de prevenció de la MCV recomanen sistematitzar l'ús d'algorismes d'estimació del RCV (10,102,104), que són funcions matemàtiques basades en diferents factors incloent l'edat, el sexe, el tabaquisme, la hipertensió arterial i el perfil lipídic (105). Aquests són models predictius que avaluen el risc de patir una MCV en un període específic per a una població amb característiques concretes, que resideix en un país o regió determinat (106). A la pràctica, l'estimació del RCV és la base per personalitzar el tractament segons les necessitats i preferències del pacient, considerant l'edat, les comorbiditats, la fragilitat i la polifarmàcia (10). La determinació del risc permetria establir el moment per iniciar les intervencions preventives primàries i calcular el benefici potencial de la prescripció de fàrmacs hipolipemians i altres estratègies terapèutiques (105). També faciliten la comprensió i millora de l'adherència al tractament per part del pacient (10). Els algorismes d'estimació s'han de sotmetre a un procés d'actualització, atenent als canvis continuats de les poblacions i a la disponibilitat d'informació cada vegada més amplia i completa relacionada amb la salut cardiovascular (107).



L'any 1976 Kannel et al. (108), va publicar un dels primers estudis de la cohort de Framingham que es va centrar en la predicció de la MCV i en l'avaluació de l'eficàcia d'aquest mètode per identificar

persones amb un risc elevat de patir MCV. L'estudi de Framingham va identificar diferents grups de factors que contribuïen a la MCV i va constatar que l'eficàcia del cribratge es podia millorar si es consideraven diversos factors de risc alhora enlloc de considerar-los per separat. També va concloure que la funció de risc era apropiada per estimar el RCV en persones sense MCV prèvia, però no ho era en MCV preexistent. Quan l'esdeveniment cardiovascular ja havia aparegut, la probabilitat de recurrència de la MCV era major del

que indicava la taula. Va obtenir, doncs, una taula constituïda per les següents variables: sexe, edat, colesterol total, pressió arterial sistòlica, tabaquisme, glucosa i hipertròfia del ventricle esquerre, així com els coeficients necessaris pel càlcul de la probabilitat de patir MCV en els propers 8 anys en homes i dones sense MCV prèvia (108).

Actualment, estan disponibles diferents funcions d'estimació desenvolupades, adaptades i validades per regions i poblacions concretes, sotmeses a una actualització periòdica i accessibles en format interactiu. Les funcions per l'estimació del RCV més properes a la població catalana són la *Systematic Coronary Risk Estimation* (SCORE) desenvolupades pel grup de treball de SCORE en col·laboració amb la Societat Europea de Cardiologia (109,110) i el Registre Gironí del COR (REGICOR) recomanat per la Societat Espanyola de Medicina de Família i Comunitària (111), per l'Institut Català de la Salut (112) i pel Servei de Salut de les Illes Balears (113).



La Guia de Pràctica Clínica sobre la prevenció de la MCV en la pràctica clínica de la Societat Europea de Cardiologia (de l'anglès *European Society of Cardiology*, ESC) recomana sistematitzar l'ús de l'algoritme SCORE per l'estimació del

RCV en la pràctica clínica, per ajudar als professionals de la salut en la presa de decisions clíniques en el seu exercici diari. Aquest ha estat recentment actualitzat donant lloc a SCORE2 (109) per la franja d'edat de 40 a 69 anys i SCORE2-OP (110) pels majors de 69 anys (de l'anglès *Systemic Coronary Risk Estimation 2 Older Persons*). Ambdós models estimen el risc als 10 anys, de patir un esdeveniment cardiovascular (infart de miocardi, ictus) mortal o no mortal, en pacients de 40-69 anys i de 70 o més anys, respectivament, aparentment sans (10). Ambdós algoritmes han estat calibrats a quatre clústers o grups de països, segons si presenten un risc baix, moderat, alt o molt alt, d'acord a la taxa de mortalitat de MCV publicada per la OMS. Catalunya pertany al clúster amb el risc de mortalitat més baix (109,110).



L'algorisme de REGICOR va estar desenvolupat a partir del model de Framingham i adequadament adaptat a les característiques de la població gironina mitjançant un procés de calibratge i validació. Aquest algorisme estima el risc als 10 anys de patir un esdeveniment coronari (angina, infart de miocardi amb o sense símptomes, mortal o no) (114–116).

1.3.1. Algorismes predictius adaptats per a persones amb trastorn mental sever

L'ús d'algorismes en l'estimació del RCV en persones amb TMS ha estat qüestionat i debatut degut a que infravalora el risc real que presenten aquestes persones (117,118). Així ho confirma un estudi de cohorts encapçalat per Cunningham et al. (118), realitzat entre l'Àsia i Oceania que va incloure persones amb TMS d'entre 30 a 74 anys amb l'objectiu de quantificar la diferència entre el risc real observat i l'estimat a través de l'algorisme anomenat PREDICT^{3*} que estava adaptat i validat per la població general de Nova Zelanda (no TMS). Després d'un seguiment de 5 anys es va observar una taxa d'esdeveniments cardiovasculars (cardiopatia isquèmica, ictus isquèmic o hemorràgic, malaltia vascular perifèrica, insuficiència cardíaca congestiva o altres malalties cardiovasculars isquèmiques) un 60% i 30% superior a l'estimat en les dones i homes amb TMS, respectivament, respecte la població general (118).

D'altra banda, es disposen de dos models desenvolupats en el Regne Unit com són el QRISK^{4*} (107) i el PRIMROSE^{5*} (119), que a diferència de SCORE i REGICOR, serien més adequats per a persones amb TMS, donat que el primer incorpora variables específiques d'aquest grup de població i el segon es va dissenyar específicament per persones amb TMS (**Taula 8**).

^{3*} *Web-based cardiovascular disease risk assessment and management decision support system*, adaptat i validat per la població de Nova Zelanda no TMS (155).

^{4*} De l'anglès *Cardiovascular disease risk score* (107).

^{5*} De l'anglès *Prediction and management of cardiovascular risk for people with severe mental illness* (119).

El model QRISK

El QRISK va ser definit l'any 2007 per un grup de metges i acadèmics del Servei Nacional de Salut del Regne Unit (de l'anglès, *UK National Health Service*). Malgrat que la versió inicial de l'algorisme no contemplava persones amb TMS (120), ha estat subjecte a actualitzacions constants amb la incorporació de paràmetres específics de les poblacions amb TMS. Això ha donat lloc a la darrera versió d'aquest model, anomenat QRISK^{®3}, de l'any 2018. Aquesta actualització ha tingut en compte els canvis constants en les característiques de la població, especialment en la incidència de MCV, l'obesitat i el consum de tabac, així com les millores en la qualitat de la informació disponible, que cada vegada és més àmplia i completa (107).

El model PRIMROSE

Respecte els models lipídic o IMC de PRIMROSE van ser desenvolupats i validats l'any 2015 per predir esdeveniments cardiovasculars exclusivament en persones amb TMS (esquizofrènia, trastorn bipolar i altres psicosis no orgàniques) ateses a l'atenció primària del Regne Unit. Es va demostrar que la predicció d'esdeveniments cardiovasculars en persones amb TMS utilitzant aquests models, era més realista comparat amb models estàndards (119). Posteriorment, Zomer et al. (34), va determinar l'eficàcia i el cost-eficàcia d'utilitzar diferents algorismes en pacients amb TMS sense MCV prèvia a l'atenció primària amb el conseqüent tractament amb estatines a través d'un estudi de cohorts que va incloure 1.000 pacients amb TMS d'entre 30 a 74 anys. Va demostrar que l'estratificació de persones amb TMS utilitzant PRIMROSE i la conseqüent prescripció d'estatines (segons el líndar fixat en el 10%) permetria reduir el nombre d'esdeveniments cardiovasculars primaris (4-6%) i secundaris (12-16%) als 10 anys (34).

Taula 8. Característiques de les funcions QRISK i PRIMROSE

Paràmetres	QRISK3	PRIMROSE
Població originària	La cohort de derivació constava d'1,28 milions de pacients, de 35 a 74 anys, registrats entre gener del 1995 i abril del 2007, lliures de diabetis mellitus i MCV. La cohort de validació constava de 0,61 milions de pacients d'entre 35 a 74 anys ateses al Regne Unit.	La cohort (<i>Health Improvement Network</i> (THIN)) constava de 38.824 persones amb un diagnòstic de TMS (esquizofrènia, trastorn bipolar o una altra psicosi no orgànica) registrats entre gener 1995 a Desembre 2010, d'entre 30 i 99 anys ateses al Regne Unit
Estimació	Risc als 10 anys de patir un esdeveniment cardiovascular (infart de miocardi o ictus) en persones d'entre 25 a 84 anys	Risc als 10 anys de patir un esdeveniment cardiovascular (infart, angina, ictus o cirurgia coronària major) en persones amb TMS
Variables relacionades amb el TMS	Diagnòstic de TMS Ús d'antipsicòtics de 2a generació	Diagnòstic de TMS Ús d'antipsicòtics de 2a generació i/o d'antidepressius Història de consum elevat d'alcohol o problemes relacionats amb aquest
Calculadora interactiva	Accés a calculadora interactiva QRISK3	Accés a calculadora interactiva PRIMROSE

Abreviatures: MCV: malaltia cardiovascular; PRIMROSE *Prediction and management of cardiovascular risk for people with severe mental illnesses*; QRISK: *cardiovascular disease risk score*; TMS: trastorn mental sever.

Ni el model QRISK ni el model PRIMROSE han estat adaptats ni validats per la població amb TMS del nostre territori, ni tampoc altres funcions que almenys incorporin paràmetres específics i permetin una estimació ajustada. Continua per tant, essent prioritari disposar d'una funció per estimar el RCV en persones amb TMS, i particularment amb esquizofrènia.

Amb l'aparició de nous marcadors de RCV, per exemple la lipoproteïna (a) (121) i de mesura del gruix de la íntima (122) permetrien, facilitar l'estratificació i la identificació d'aquells pacients que precisin d'una intensificació preventiva donada la presència de MCV subclínica (123).

1.4. Guies de maneig de la salut cardiovascular en persones amb esquizofrènia

Figura 8. Objectius de desenvolupament sostenible per l'any 2030



Font: [United Nations](#)

Es disposen de diferents guies publicades amb recomanacions o propostes específiques pel maneig de la salut física en persones amb TMS. Una de les més globals és la de la OMS publicada l'any 2018 (124) amb l'objectiu de reduir la morbiditat i mortalitat prematura a través de millorar la salut física i els FRCV de persones amb TMS. Reivindica el seguiment del principi de la no-discriminació i la cobertura sanitària universal alineat amb els Objectius de Desenvolupament sostenible de les Nacions Unides (de l'anglès *Sustainable Development Goals*) (**Figura 8**): “Pel 2030,

reduir en un terç la mortalitat prematura per malalties no transmissibles mitjançant la prevenció i el tractament i promoure la salut mental i benestar”. A les persones amb TMS se'ls hauria d'oferir, almenys, el mateix nivell de tractament que la població general, en el maneig de les condicions de salut físiques i els seus factors de risc. Per facilitar-ho, proposa adaptar aquestes intervencions al nivell funcional, cognitiu, emocional i sociocultural d'aquest grup de persones (124).



Les guies de prevenció de la MCV en la pràctica clínica (de l'anglès *Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice*) publicades per la Societat Europea de Cardiologia i 12 societats mèdiques més, representen un consens entre els països europeus, amb recomanacions específiques per a la prevenció, diagnòstic i tractament de la MCV. La versió més recent d'aquestes directrius considera que les persones amb

TMS presenten un RCV més elevat i una esperança de vida més curta. A més, subratlla que el RCV augmenta amb la gravetat del trastorn, destacant la importància del seguiment

dels símptomes i la prevenció de descompensacions de la malaltia mental. Per aquest grup de pacients, la Guia recomana intensificar el cribratge de FRCV en cada visita, preferiblement entre 2-4 vegades/any, promoure estils de vida saludable i afavorir l'establiment d'una relació basada en el consens i en la col·laboració entre el professional i el pacient/cuidador (10).



La Societat Espanyola de Medicina de Família i Comunitària (semFYC) actualitza periòdicament el document relatiu al Programa d'Activitats Preventives i Promoció de la Salut (PAPPS), en el qual no incorpora recomanacions específiques sobre el maneig de la salut cardiovascular en persones amb TMS (103). D'altra banda, el grup de treball encapçalat per Saiz et al. (125), va desenvolupar un document de consens espanyol sobre

la salut física dels pacients amb esquizofrènia i les intervencions necessàries per disminuir la morbimortalitat d'aquest col·lectiu. Aquest, orientava sobre les intervencions diagnòstiques i clíniques per controlar els FRCV modificables que afecten la qualitat de vida, la interrelació social i l'esperança de vida d'aquest col·lectiu. La proposta anava dirigida tant als metges d'atenció primària com als metges especialistes, incloent-hi metges psiquiatres. Es pretenia doncs, integrar aspectes relacionats amb la salut física als programes psicoeducatius i a les unitats d'atenció especialitzada dels trastorns mentals (125). Un parell d'anys més tard, el mateix grup de treball va analitzar la repercussió d'aquestes guies en la gestió de la salut física en una mostra de 1.193 pacients amb esquizofrènia. Els resultats van revelar un augment en el registre de les mesures de salut física. També va revelar que el 48,5% dels metges psiquiatres eren coneixedors del Consens. Els investigadors van concloure que la difusió d'aquest document havia millorat el control de la salut física en els pacients amb esquizofrènia, contribuint a l'abordatge integral d'aquests pacients, per garantir una esperança de vida, qualitat de vida i funcionament similars als de la població general (126).



El Pla de salut de Catalunya 2021-2025 del Departament de Salut de la Generalitat de Catalunya en els propers anys planifica crear xarxes territorials d'atenció integrada per millorar l'accessibilitat i augmentar la resolució. Caldrà, per tant, desplegar un model més intersectorial capaç de fer front a les desigualtats entre les persones, considerant les persones amb malalties mentals un dels col·lectius més vulnerables i tributaris de situar-los en el centre del sistema sanitari i social, i superar la fragmentació i la manca de coordinació entre professionals de diferents àmbits assistencials (64).

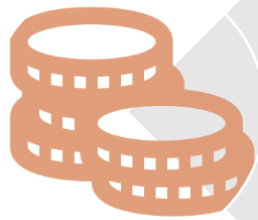
1.5. Intervencions relatives a la salut cardiovascular en l'esquizofrènia

Donada la major morbimortalitat cardiovascular que presenten les persones amb esquizofrènia i els múltiples factors que hi contribueixen, és raonable el disseny de models integrals i multinivell i l'avaluació del seu impacte sobre variables intermèdies, com els FRCV, i finals, com la mortalitat cardiovascular, a través d'assaigs clínics aleatoritzats que permetin determinar-ne la seva eficàcia.

1.5.1. Model teòric multinivell

El pla d'Acció Integral de Salut mental 2013-2030 de la OMS (de l'anglès *Comprehensive Mental Health Action Plan*) hauria de satisfer diversos objectius generals, entre els quals promoure el benestar mental, prevenir els trastorns mentals, prestar atenció, millorar la recuperació, promoure els drets humans i reduir la mortalitat, la morbiditat i la discapacitat de les persones amb trastorns mentals (127). Proposa als estats membres que apostin per integrar i coordinar la prevenció, la promoció, la rehabilitació des d'un punt de vista holístic per satisfer les necessitats en salut mental i física de les persones (128). A un nivell micro, recomana disposar de models d'intensitat alta per l'atenció de la salut física en persones amb TMS (129) i alhora sensibles, flexibles i àgils per poder identificar precoçment i prevenir-ne les conseqüències (130) i persistents (8). Plantegen la incorporació de models de gestió de casos mitjançant equips multidisciplinaris i la coordinació de l'atenció sanitària facilitant la transició entre els diferents agents que participen en la seva cura (129). Algunes de les propostes pel disseny, la implementació i l'avaluació d'intervencions i programes per reduir l'excés de mortalitat en persones amb TMS s'enumeren en la **Figura 9**.

Figura 9. Requisits mínims en un model multinivell per reduir l'excés de mortalitat en el pacient amb trastorn mental sever



Polítiques sanitàries

- Dotació estable de recursos
- Promoció de l'atenció integrada, coordinada i continuada



Institucions sanitàries

- Dotar de tecnologia i programaris per la presa de decisions
- Dotar d'eines de coordinació assistencial
- Facilitar l'atenció integral de la salut física i mental



Professionals de la salut

- Pla terapèutic individual i consensuat
- Monitorització periòdica
- Traspàs d'informació i aliança terapèutica
- Recolzament al pacient i motivació (individual i/o grupal)



Pacient

- Adopció d'un estil de vida saludable
- Adherència terapèutica
- Autocura

Font: adaptat de Liu et al. 2017 (127), Murphy et al. 2021 (129), Singh et al. 2021 (128).

1.5.2. Intervencions en la millora de paràmetres físics i/o metabòlics

En aquest subapartat, s'examina la literatura científica publicada referent a les intervencions conductuals i farmacològiques destinades a millorar el control dels FRCV en la prevenció de la MCV en persones amb esquizofrènia, o, alternativament, en aquells amb TMS. L'evidència és àmplia i s'ha convingut en sintetitzar-la a partir de 5 revisions sistemàtiques publicades al respecte, que deriven en quatre metaanàlisi, i abarquen el període comprès entre l'any 1980 fins el 2020 (131–135) (**Taula 9**).

Les intervencions analitzades són del tipus conductual i/o farmacològic amb l'objectiu de millorar diferents paràmetres metabòlics relacionats amb el RCV en persones amb TMS. Els estudis són relativament similars entre ells respecte a la població, edat i diagnòstic, però s'observen diferències en la mida mostral, tipus d'intervenció realitzada i la durada del seguiment. La manca d'estandardització en la presa d'algunes mesures com el pes o la circumferència abdominal o també la varietat d'intervencions conductuals aplicades i l'absència de cegament poden suposar un biaix sistemàtic en els resultats obtinguts (135). Una de les variables més freqüentment analitzades és el pes (analitzat en almenys el 75% dels estudis) i pel que s'obtenen resultats favorables tant a través de la intervenció conductual, basada en modificació de l'hàbit dietètic i/o exercici físic (131,134,135), com a través de la intervenció farmacològica (131,133). D'altra banda, les intervencions farmacològiques que consisteixen en l'addició d'un medicament, sigui antipsicòtic o no, o la substitució d'un antipsicòtic per un altre permeten, en alguns casos, obtenir resultats favorables. No obstant, els beneficis metabòlics que es deriven de substituir un antipsicòtic per un altre, pot anar en detriment de l'estabilitat simptomàtica del trastorn mental, de manera que cal analitzar-ho detingudament. De la mateixa manera, cal considerar els efectes adversos derivats de l'addició d'un nou fàrmac sigui antipsicòtic o no. Per exemple, en la metaanàlisi de Siskind et al. (133) l'addició de l'aripiprazol al tractament es va relacionar amb l'aparició d'ansietat (nombre necessari per perjudicar, de l'anglès *number need to harm* (NNH 8) i d'acatisia (RR 7,59), l'amantadina amb l'insomni (RR 3,83, NNH 9), els anàlegs del pèptic similar al glucagó tipus 1 (aGLP-1) amb les nàusees (NNH 3,80), la metformina amb l'aparició de nàusees/vòmits (NNH 16) i de diarrea (NNH 6) i el topiramata amb l'aparició de parestèsia (RR 2,31) (134). Respecte la substitució d'un antipsicòtic per aripiprazol o ziprasidona, per exemple, no va provocar un canvi significatiu en la simptomatologia psiquiàtrica; tot i això, no l'eximeix de risc en pacients simptomàticament estables. La clozapina que va ser un dels antipsicòtics metabòlicament més desfavorables va ser difícilment substituïble -

utilitzada generalment en la resistència a altres fàrmacs- per algun antipsicòtic amb un perfil metabòlic més favorable; en aquests casos, es podria considerar l'addició de la metformina o l'ús d'un aGLP-1 (133).

Taula 9. Revisions sistemàtiques publicades relacionades amb FRCV en persones amb TMS (ordenades per any de publicació)

Autor (any)	Núm. estudis Núm. participants	Tipus d'intervenció	FRCV analitzats	Resultats més rellevants	Comentaris
Fernández et al. (2014) (135)	35 estudis (7 controlats) N= 12.175 (TMS)	Conductual	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Pes/IMC (kg/m²) ▪ C. Abdominal (cm) ▪ Colesterol total (mg/dl) ▪ Triglicèrids (mg/dl) ▪ Glucèmia (mg/dl) 	<p>IMC: -1,16 (als 3m), -1,42 (als 6m), -2,03 (als 12m)</p> <p>C. abdominal: -2,58 (als 3m), -4,20 (als 6m) i -5,52 (als 12m)</p> <p>Glucosa: -5,58 (als 3m) i -9,32 (als 12m)</p> <p>Colesterol: -8,32 (als 3m), -15,66 (als 6m)</p> <p>Triglicèrids: -24,64 (als 3m), -44,85 (als 6m) i -5,62 (als 12m)</p>	L'heterogeneïtat (I ²) elevada (>60%), excepte en l'IMC als 6m que va ser del 37,3%. L'efecte de la intervenció va p reduir als 3m diferents paràmetres, efecte que es va mantenir als 6 i 12 m únicament per l'IMC.
Gierisch et al. (2014) (131)	33 AC N= 3.722 (TMS)	Farmacològic i conductual	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Pes (Kg) (85% dels estudis) ▪ Diabetis/glucèmia o Hb1Ac ▪ Dislipèmia 	Pes: intervenció conductual (-3,13), metformina (-4,13), topiramata o zonisamida (-5,11)	Evidència insuficient per la majoria de les intervencions, moderada per les conductuals i baixa per les farmacològiques.
McGinty et al. (2016) (132)	108 estudis (73 aleatoritzats i 35 observacionals) N= NE (esquizofrènia i TB)	Farmacològic i conductual	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Pes (74% dels estudis) ▪ Tabac ▪ Dislipèmia ▪ Hipertensió arterial ▪ Diabetis/glucosa ▪ RCV 	<p>No es va realitzar la metaanàlisi</p> <p>Evidència alta i favorable en:</p> <p>Pes: metformina i intervenció conductual</p> <p>Tabac: bupropion i vareniclina</p>	Excepte en les quatre intervencions per les variables pes i tabac, per la resta d'intervencions l'evidència va ser insuficient.

Autor (any)	Núm. estudis Núm. participants	Tipus d'intervenció	FRCV analitzats	Resultats més rellevants	Comentaris
Vancampfort et al. (2019) (134)	27 metaanàlisi 128 AC N= 47.231 (esquizofrènia)	Farmacològic i conductual	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Pes (Kg) ▪ C. abdominal (cm) ▪ Hipertensió arterial ▪ Glucèmia (mg/dl), Hb1Ac (%) ▪ Triglicèrids (mg/dl) ▪ Colesterol total (mg/dl) ▪ LDL (mg/dl) ▪ HDL (mg/dl) ▪ Grassa visceral 	<p>Pes: l'estil de vida (-0,98), exercici (-0,96), psicoeducació, aripiprazol (-0,73), topiramant (-0,72), i la metformina (-0,53)</p> <p>C.abdominal: aripiprazol (-1,10), topiramant (-0,69)</p> <p>Glucosa: substitució d'olanzapina per quetiapina o aripiprazol (-0,71) i metformina (-0,65), aGLP-1 (-0,39), dieta (-0,37)</p> <p>Hb1Ac: metformina (-0,38) i aGLP-1 (-0,38)</p> <p>Triglicèrids: topiramant (-0,68), conductual (-0,37), metformina (-0,28)</p> <p>Colesterol total: metformina (-0,51), conductual (-0,35), aripiprazol (-0,32)</p> <p>Colesterol LDL: topiramant (-0,80)</p> <p>Colesterol HDL: metformina (+0,45)</p>	<p>Evidència alta en el 41% dels estudis; doble cec en el 26% dels estudis analitzats.</p> <p>Heterogeneïtat significativa en 44% dels estudis.</p>
Siskind et al. (2021) (133)	61 AC (59 metaanàlisi) N= 8.554 (TMS)	Farmacològic	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Pes (Kg) ▪ C.abdominal ▪ Glucosa (mg/dl) ▪ Triglicèrids (mg/dl) ▪ Hipertensió arterial 	<p>El canvi a aripiprazol va reduir significativament el pes (-5,52 i -1,96 segons estudi), glucosa (-3,99), triglicèrids (-31,03). El canvi a ziprasidona va reduir pes (-2,22), al contrari es</p>	<p>40% dels articles de qualitat adequada.</p> <p>La substitució a aripiprazol $I^2 = 97\%$</p>

Autor (any)	Núm. estudis Núm. participants	Tipus d'intervenció	FRCV analitzats	Resultats més rellevants	Comentaris
			<ul style="list-style-type: none"> ▪ Hb1Ac ▪ SMet 	va observar amb olanzapina (+2,71) i clozapina (+2,80).	La substitució a olanzapina I ² = 58%

Abreviatures: AC: assaig clínic; AMSTAR: *a measurement tool to assess systematic reviews*; C.abdominal: circumferència abdominal; DE: desviació estàndard; Hb1Ac: hemoglobina glicada; IC: interval de confiança; m: mesos; NE: no especificat; TB trastorn bipolar; TMS: trastorn mental sever.

*Dades expressades en diferència de mitjanes estandarditzades.

1.5.3. Intervencions en les que s'avalua l'efecte sobre el risc cardiovascular

Es revisen cinc assaigs clínics que analitzen l'efecte d'una intervenció sobre el RCV en persones amb esquizofrènia o TMS (**Taula 10**). L'estudi encapçalat per Stroup et al. (136), va mesurar l'efecte en el RCV en la substitució d'un antipsicòtic metabòlicament desfavorable (olanzapina la risperidona i la quetiapina) a un més favorable (aripiprazol). Després de 24 setmanes, la intervenció va permetre reduir significativament la variable principal (-1,8%) i algunes de les variables secundàries considerades (pes, triglicèrids i circumferència abdominal). Els investigadors recomanaven fer un seguiment clínic molt proper durant el procés de substitució malgrat que no es van observar descompensacions del trastorn mental. Els investigadors, també van proposar contemplar l'ús d'estatines, la metformina, la intervenció sobre hàbits dietètics i el cessament del tabac, com alternativa a la substitució d'antipsicòtics (136). Jakobsen et al. (137), van analitzar l'efecte sobre el RCV estandarditzat de tres intervencions diferents, essencialment conductuals, a nivell comunitari al llarg de 2 anys. Després d'aquest període, no es va observar diferències significatives entre els tres grups en cap de les variables. D'acord amb els resultats, els investigadors van concloure que l'estratègia motivacional realitzada no va ésser suficient en la modificació de l'estil de vida ni a curt ni a llarg termini i van suggerir la necessitat de replantejar-ne l'estructura i el contingut. També van comentar que l'algorisme Precard (algorisme desenvolupat a Copenhagen) era qüestionable donat que no estava validat en poblacions amb col·lectius TMS (137). L'estudi liderat per Osborn et al. (138), va portar a terme una intervenció multifactorial per la millora de FRCV i del RCV. Durant 12 mesos es va desplegar el programa PRIMROSE portat a terme per professionals entrenats en la prevenció del RCV, incloent l'adherència a les estatines, la millora d'hàbits alimentaris, l'activitat física i el cessament del tabac. El grup control va rebre l'atenció sanitària estàndard (*treatment as usual*). Després del període de seguiment, no es va observar millores significatives en les variables principal ni secundàries. Els investigadors de l'estudi van atribuir el resultat a l'elevada qualitat de l'atenció sanitària en el grup control, un període de seguiment probablement massa curt i l'ús subòptim d'estatines (138). L'estudi nord-americà realitzat encapçalat per Daumit et al. (139), va avaluar l'efecte d'una intervenció cardiovascular integral actuant sobre factors conductuals a través d'entrevistes motivacionals i terapèutiques alineades *Life's Simple 7* de l'Associació Americana del Cor. Les sessions eren individuals i amb periodicitat setmanal els primers sis mesos i posteriorment quinzenal i a partir d'un consens entre professional i participant, es seleccionava el canvi/s de conducta amb un impacte major en la consecució dels objectius marcats. Després del període d'estudi, en el grup intervenció es va observar una reducció estadísticament significativa en el RCV calculat a través del model de Framingham (diferència entre final i basal en el grup intervenció de -1,6%; diferència entre els dos grups d'estudi -1,5%) i d'una reducció important en la taxa de

tabaquisme (-11,81% respecte -1,32% en el control). Els autors de l'article pronosticaven un resultat més favorable en la variable principal que van atribuir al fet d'incloure una àmplia gamma de participants amb qualsevol FRCV, incloent aquells amb FRCV controlats. Van afegir que en poblacions amb un RCV basal més alt, previsiblement la intervenció hauria produït un descens major en la puntuació de RCV. Van ressaltar la reducció important en la taxa de tabaquisme però insistint en la importància en el control efectiu d'altres factors com la hipertensió arterial i la dislipèmia (139). Finalment l'estudi liderat per Torralbas et al. (140), realitzat a Catalunya amb pacients en seguiment pel CSMA de l'Hospital Universitari Parc Taulí de Sabadell va analitzar l'eficàcia d'una intervenció psicoeducativa sobre l'estil de vida saludable i l'efecte sobre els FRCV i el RCV estimat mitjançant REGICOR. Després de 12 mesos no es van observar diferències significatives en cap de les variables estudiades entre ambdós grups. Els autors de l'article van atribuir el resultat a un seguiment baix de les sessions educatives (el 55,6% dels pacients va completar les sessions) i l'eficàcia discreta de programes psicoeducatius breus en el control de FRCV. Van ressaltar de la necessitat d'assajar programes de major impacte en la millora de paràmetres cardiovasculars, més intensius i persistents, que alhora fossin més pràctics i atractius en persones amb TMS. Apuntaven, a més, en la necessitat de disposar d'una eina de cribratge específica adaptada a pacients amb TMS per facilitar-ne l'estratificació i prioritització de tractament (140).

Taula 10. Assajos clínics publicats d'avaluació del risc cardiovascular en persones amb TMS (ordenats per any de publicació)

Autor (any i país)	Mida mostral	Tipus de pacients inclosos	Grups de tractament	Variables i període de seguiment	Resultats
Stroup et al (2013, EUA) (136)	Aleatoritzats: 215 (inclosos: 187) Finalitzats: 129	Esquizofrènia i esquizoafectiu amb IMC \geq 27 Kg/m ² i colesterol no-HDL \geq 130mg/dl Exclòs: diabetis mellitus o dislipèmia greu	Intervenció: substitució d'un antipsicòtic (olanzapina, risperidona o quetiapina) per aripiprazol Control: manteniment amb l'antipsicòtic de base Ambdós van rebre intervenció conductual, incloent exercici físic i hàbits alimentaris	Principal: efecte sobre el RCV (Framingham) Secundàries: <ul style="list-style-type: none"> ▪ SMet ▪ Pes ▪ Colesterol LDL i HDL ▪ Triglicèrids ▪ Glucosa ▪ C.abdominal ▪ Pressió arterial Seguiment: 24 setmanes	Grup intervenció respecte control: Del RCV -1,8% vs -1%, (p = 0,0429) SMet OR 1,75 (p = 0,0885) Altres resultats significatius (p<0,05): Pes (-3,6 vs -0,7 Kg), triglicèrids (-25,7 vs +7,0), c.abdominal (-3,56 vs -1,27 cm).
Jakobsen et al (2017, Dinamarca) (137)	Aleatoritzats: 428 Finalitzats: 276	Espectre esquizofrènic (88% esquizofrènia) amb obesitat abdominal	A: <i>Change</i> : intervenció individualitzada per un professional de salut entrenat en la intervenció conductual i motivacional	Principal: efecte sobre el RCV estandarditzat a 60 anys amb Precard* Secundàries: <ul style="list-style-type: none"> ▪ IMC ▪ Pressió arterial ▪ C.abdominal 	El RCV estandarditzat en A va ser de 8,7%, B de 7,7% i C de 8,9%, sense diferències significatives entre els grups (p = 0,24).

Autor (any i país)	Mida mostral	Tipus de pacients inclosos	Grups de tractament	Variabls i període de seguiment	Resultats
		(homes > 102cm i dones > 88cm)	B: infermera facilitadora a l'accés a l'atenció sanitària per assegurar accés òptim C: tractament habitual	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Freqüència cardíaca ▪ Colesterol total i HDL ▪ Hb1Ac Seguiment: 24 mesos	No es van observar diferències significatives en les variables secundàries entre els tres grups.
Osborn et al. (2018, Regne Unit) (138)	Aleatoritzats: 327 Finalitzats: 289	Esquizofrènia o esquizoafectiu (32%), trastorn bipolar i altres i colesterol total ≥ 193 mg/dl i almenys un FRCV (hipertensió arterial, diabetis mellitus, obesitat o tabac)	PRIMROSE: intervenció multifactorial incloent adherència a estatines, millora hàbits alimentaris, exercici físic i abandonament del tabac Control: tractament habitual	Principal: efecte sobre el colesterol total Secundàries: <ul style="list-style-type: none"> ▪ RCV amb PRIMROSE**, QRISK i Framingham ▪ Hb1Ac ▪ Pressió arterial ▪ IMC ▪ C.abdominal ▪ tabac Seguiment: 12 mesos	Colesterol total: <ul style="list-style-type: none"> ▪ PRIMROSE -0,22 mmol/l (-8,50 mg/dl) ▪ Control -0,36 mmol/l (-13,92 mg/dl) Sense diferència significativa entre els dos grups (p = 0,788). No es va observar diferències significatives en les variables secundàries.
Daumit et al. (2020, EUA) (139)	Aleatoritzats: 269 Finalitzats: 256	TMS (59,1% amb esquizofrènia o esquizoafectiu) amb ≥ 1 FRCV	Intervenció: atenció individualitzada + coordinació amb l'equip de salut mental (individual	Principal: efecte sobre el RCV (Framingham) Secundàries:	RCV (dades absolutes): <ul style="list-style-type: none"> ▪ Intervenció -1,6% ▪ Control +0,4%

Autor (any i país)	Mida mostral	Tipus de pacients inclosos	Grups de tractament	Variables i període de seguiment	Resultats
		alterat (hipertensió arterial, diabetis mellitus, dislipèmia, tabac i/o obesitat)	setmanal durant el primer semestre, i posteriorment quinzenal) Control: tractament habitual	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Pressió arterial ▪ Perfil lipídic ▪ Glucèmia i Hb1Ac ▪ IMC ▪ Tabac Seguiment: 18 mesos	Diferència significativa entre ambdós grups -1,5% (p = 0,02), NNT 66. Variables secundàries, reducció significativa taxa de fumadors (diferència entre els grups -10,50% (p = 0,009)).
Torralbas et al (2020, Espanya) (140)	Aleatoritzats: 80 Finalitzats: 76	TMS (33% esquizofrènia) amb RCV moderat-alt	Intervenció: sessió psicoeducatives breu en la millora de l'estil de vida (setmanal durant el 1r mes) Control: tractament habitual	Principal: reducció del RCV (REGICOR) Secundàries: <ul style="list-style-type: none"> ▪ RCV amb SCORE i DORICA*** ▪ Pressió arterial ▪ Glucèmia ▪ Colesterol total i HDL ▪ C.abdominal ▪ IMC ▪ GAF Seguiment: 12 mesos	RCV (REGICOR): <ul style="list-style-type: none"> ▪ Intervenció -1,0% ▪ Control -2,0% Diferència no significativa entre grups (p = 0,185) No es va observar cap diferència significativa en cap de les variables estudiades

Abreviatures: C.abdominal: circumferència abdominal; EUA: Estats Units d'Amèrica; FRCV: factors de risc cardiovascular; GAF: *Global Assessment of Functioning Scale*; Hb1Ac: hemoglobina glicada; IMC: índex de massa corporal; NNT: nombre necessari per tractar; RCV: risc cardiovascular; SMet: síndrome metabòlica.

*Precard desenvolupat per dos estudis epidemiològics a Copenhagen, inclou factors no modificables (sexe, història familiar de malaltia cardiovascular, diabetis mellitus i malaltia cardiovascular prèvia) i factors modificables (tabaquisme, colesterol total, colesterol HDL, IMC i pressió arterial sistòlica). L'algorisme estima el risc absolut de malaltia isquèmica, infart de miocardi, ictus o mort en els propers 10 anys. S'ha estandarditzat el risc estimant com si tots els participants tinguessin 60 anys, segons les recomanacions de les guies europees sobre prevenció de malalties cardiovascular en la pràctica clínica.

**Primrose és un algorisme específic d'estimació del RCV en pacients TMS britànics (119).

***DORICA és un algorisme que permet el càlcul de la contribució de cada FRCV (141).

1.6. Justificació de l'estudi

Les persones amb esquizofrènia viuen de 15-20 anys menys que la població general, essent la MCV una de les causes principals de mortalitat prematura. L'estil de vida i conductes poc saludables, els efectes adversos derivats de l'ús dels medicaments o el menor accés a programes preventius i al tractament constitueixen factors o condicions modificables que afavoreixen l'aparició de FRCV com la obesitat, la dislipèmia, la diabetis i la hipertensió arterial, que s'han associat a una mortalitat més elevada i més precoç en les persones amb esquizofrènia respecte a la població general.

L'enfoc que predica la OMS sobre la gestió de casos en pacients complexos amb malalties cròniques, podria extrapolar-se en el maneig dels FRCV en persones amb TMS. A la pràctica clínica, implica la integració d'equips multidisciplinaris de professionals, més enllà del binomi infermera-metge, que prioritzin un enfoc holístic i centrat més en el pacient que en el problema de salut. Però la realitat actual és un sistema fragmentat en el que els professionals de salut mental es focalitzen majoritàriament en la clínica psicopatològica i en canvi, el nivell d'intervenció en el cribratge i control de FRCV per part dels professionals de l'atenció primària és insuficient. Tampoc es disposen de models d'estimació del RCV específics ni de directrius consensuades entre els diferents nivells assistencials i d'aplicació sistemàtica en la prevenció de la MCV en persones amb esquizofrènia.

La línia d'investigació relacionada amb els FRCV i el RCV en les persones amb TMS va ser iniciada fa més d'una dècada pel nostre equip de recerca, liderat pel Dr.Q.Foguet. L'article, que documenta aquest estudi descriptiu, revela els resultats obtinguts d'una mostra constituïda per 137 pacients amb TMS, dels quals el 30,7% estaven diagnosticats d'esquizofrènia. L'estudi evidencia una prevalença significativament més elevada de dislipèmia i tabaquisme en individus amb esquizofrènia, en comparació amb la població general (57,5% vs 41% per la dislipèmia i 45,2% vs 27% pel tabaquisme). No obstant això, aquesta disparitat no es va reflectir en altres FRCV com la hipertensió arterial o la diabetis, ni en el RCV (estimat mitjançant els models de REGICOR i SCORE), els quals van mostrar valors similars als obtinguts en cohorts poblacionals. La prevalença més elevada d'alguns FRCV en persones amb TMS, especialment en aquelles amb esquizofrènia, va posar en relleu la necessitat d'implementar activitats de prevenció i promoció de la salut, dins de l'atenció integral d'aquest col·lectiu. Donada l'organització dels serveis sanitaris al nostre país, els autors proposaven que la detecció dels FRCV s'assumís per les unitats de salut mental i que, davant de resultats anormals, es realitzés la derivació al metge de medicina de família de referència, pel seu control i seguiment (142).

En consonància amb aquesta línia d'investigació, emergeix el projecte de recerca sobre el Programa d'optimització del **RISc** Cardiovascular (PRISCA), el qual formula un model d'atenció a la salut cardiovascular en persones amb esquizofrènia alternatiu al model existent. En aquest nou plantejament, el pacient ocupa el centre de l'atenció i un equip multidisciplinari de professionals

proporciona de manera coordinada i simultània l'atenció sanitària per millorar el control de FRCV de cada individu. Tal i com proposava fa uns anys el Dr.Q.Foguet i col·laboradors, el cribatge però també el maneig de FRCV es desenvolupa en el mateix espai on es realitza el seguiment del trastorn mental, és a dir al Centre de Salut Mental d'Adults (Osona Salut Mental). La integració de metges de medicina de família i comunitària dins un equip de professionals majoritàriament de l'atenció especialitzada de salut mental, permetrà no dilatar l'inici de tractament específic i realitzar el seguiment oportú.

En resum, amb aquest estudi, els investigadors esperem generar coneixement en la cerca de fórmules alternatives d'atenció a la salut física en persones amb esquizofrènia, que almenys permetin equiparar l'accés a la prevenció de la MCV, el cribatge de FRCV i el tractament corresponent, al de la població general. Disposar d'eines específiques de cribatge i directrius d'aplicació sistemàtica són fonamentals, que inevitablement caldrà resoldre en un futur proper.

2. HIPÒTESI I OBJECTIUS

2.1. Hipòtesi

Una intervenció multimodal sobre els FRCV mal controlats permetrà reduir el RCV en persones amb esquizofrènia.

2.2. Objectiu principal

Determinar l'eficàcia d'una intervenció de sis mesos sobre FRCV en la reducció del RCV en pacients amb esquizofrènia.

2.3. Objectius secundaris

- Analitzar l'eficàcia d'una intervenció multimodal en la millora de diferents FRCV incloent la dislipèmia, la diabetis mellitus, la hipertensió arterial i el tabaquisme.
- Establir l'efecte de la intervenció en la funcionalitat i la qualitat de vida.

3. METODOLOGIA

3.1. Disseny de l'estudi

Es tracta d'un assaig clínic aleatoritzat i controlat, de dos grups, realitzat en una mostra de persones amb esquizofrènia i mal control en almenys un dels següents FRCV: hipertensió arterial, diabetis mellitus, dislipèmia o tabaquisme.

3.2. Àmbit de l'estudi

L'estudi es va realitzar al Servei de Salut Mental (Osona Salut Mental) de la comarca d'Osona, a la província de Barcelona (Catalunya). Aquest, és un centre de referència de l'Atenció Especialitzada de Salut Mental de la comarca, amb una àrea d'influència de 163.702 habitants (segons el cens poblacional de l'any 2019). Osona Salut Mental ofereix un servei bàsic d'atenció ambulatoria especialitzada en l'atenció psiquiàtrica i salut mental, que s'articula amb la resta de dispositius assistencials i socials i beneficia la continuïtat assistencial de l'usuari. Realitza el seguiment d'uns 1.300 pacients adults amb TMS, dels quals aproximadament el 30% estan diagnosticats d'esquizofrènia.

3.3. Càlcul de la mida mostral

El càlcul de la mida mostral es va realitzar amb el programa estadístic G*Power 3.1.9.2 (<http://www.gpower.hhu.de/>) tenint en compte una diferència de mitjana estandarditzada de 0,4, un error α de 0,05 i una potència de 0,80 (143). D'acord a aquests paràmetres, el nombre de pacients necessaris per portar a terme el projecte s'establiria en una N de 156.

3.4. Criteris d'inclusió i exclusió de pacients

Els criteris d'**inclusió** considerats per participar en l'estudi van ser:

- Persones d'almenys 18 anys d'edat i amb un diagnòstic previ d'esquizofrènia segons la versió més actualitzada de la Classificació Internacional de Malalties (CIM) (de la versió en anglès de *International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems (ICD)*) de l'Organització Mundial de la Salut.
- Haver signat voluntàriament el consentiment informat.
- No haver tingut cap visita de seguiment de salut física per part de l'equip d'atenció primària en els darrers 6 mesos.
- Presentar almenys un dels següents FRCV mal controlat: hipertensió arterial, diabetis mellitus, dislipèmia o consum de tabac segons els punts de tall definit pel PAPPS de la semFYC (**Taula 11**).

Els criteris d'**exclusió** van ser:

- Persones institucionalitzades.
- Haver patit una recaiguda recent de la malaltia mental (dins els 3 mesos previs a la data d'inclusió a l'estudi).
- Tenir un diagnòstic previ de discapacitat intel·lectual o deteriorament cognitiu que dificultés la comprensió i participació a l'estudi.
- Presentar un trastorn actiu d'abús de substàncies o estar en el programa de manteniment de metadona.
- Haver presentat un esdeveniment cardiovascular previ com cardiopatia isquèmica, accident vascular cerebral o malaltia arterial perifèrica.
- Presentar comorbiditat física greu que limités l'esperança de vida.

Taula 11. Punts de tall i tractament farmacològic de primera línia pels factors de risc cardiovascular

FRCV	Valors objectiu	Tractament farmacològic
Hipertensió arterial	PAS < 140 mmHg PAD < 90 mmHg	IECA (enalapril) o ARA II (losartan)
Diabetis mellitus	Hb1Ac < 7% (7-8% en > 60 anys) Prediabetis si glucèmia 100-125 mg/dl i Hb1Ac ≥ 6,5%	Metformina
Dislipèmia	Colesterol LDL segons RCV*: ▪ Molt alt: LDL < 70mg/dl ▪ Alt: LDL < 100 mg/dl ▪ Moderat/baix: LDL < 115mg/dl	Estatina (simvastatina)
Tabac	Abandonament del tabac	Segons tractament finançat públicament**

Font: Brotons et al. 2018 (144)

*Punts de tall de Framingham-REGICOR. El RCV és: a) baix si < 5%; b) moderat si ≥ 5 a 9%; c) alt si > 9 a 14%; d) molt alt si ≥ 15%.

**L'any 2019-20 estaven comercialitzats i finançats públicament el Bupropion (Zyntabac®) i la vareniclina (Champix®), que primer vareniclina i posteriorment bupropion van ser retirats de comercialització per la presència de nitrosamines. A novembre de 2023 està disponible i finançat públicament la citisina i la citisiniclina.

Abreviatures: ARA II: antagonistes dels receptors de l'angiotensina; colesterol LDL: colesterol de lipoproteïnes de baixa densitat (de l'anglès *low-density lipoprotein*); FRCV: factors de risc cardiovascular; Hb1Ac: hemoglobina glicada; IECA: inhibidor de l'enzim convertidor de l'angiotensina; PAD: pressió arterial diastòlica; PAS: pressió arterial sistòlica; RCV: risc cardiovascular.

3.5. Creació d'un equip multidisciplinari i concreció d'intervencions

Es va constituir un equip de professionals de diferents disciplines i nivells assistencials abans de l'inici de l'estudi. Aquest estava format per una infermera de salut mental, dos metges de medicina de família i comunitària, un psicòleg, un metge psiquiatre i un farmacèutic hospitalari. En la **Taula 12** es relaciona el descriptiu d'intervencions que va desenvolupar cada membre de l'equip.

Taula 12. Intervenció multimodal i professionals sanitaris implicats

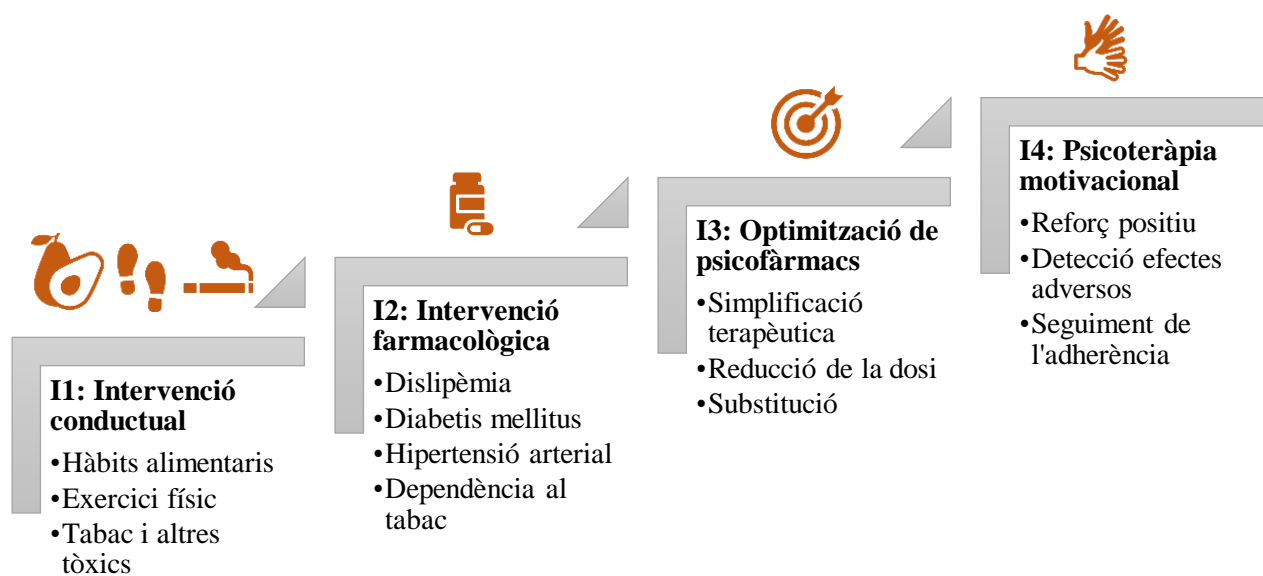
Intervencions	Professionals de l'equip multidisciplinari				
	Farmacèutic hospitalari	Infermera	Metge MFiC	Psicòleg	Metge psiquiatre
I1: Intervenció conductual: promoció d'un estil de vida saludable	✓	✓			
I2: Intervenció farmacològica: control dels FRCV amb fàrmacs específics (antihipertensius, hipoglucemians, hipocolesterolemians i deshabitants del tabac)			✓		
I3: Optimització de psicofàrmacs	✓				✓
I4: Psicoteràpia motivacional				✓	
Coordinació	✓				

Abreviatures: MFiC: medicina de família i comunitària.

3.6. Grups d'estudi

- Grup PRISCA (grup intervenció): els participants assignats a aquest grup van rebre una intervenció multimodal i individualitzada (**Figura 10**). Aquesta, estava constituïda per subtipus d'intervencions. En la **Taula 13** es descriu amb més detall cada una de les dimensions que constitueix la intervenció
- Grup control: els participants assignats a aquest grup (un cop realitzat el cribatge de FRCV) es derivaven a l'equip d'atenció primària de referència pel maneig habitual.

Figura 10. Esquema de la intervenció multimodal en els subjectes del grup PRISCA



Taula 13. Descriptiva de la intervenció multimodal

Dimensió	Descriptiva
I1: Intervenció conductual: estil de vida saludable	
Hàbits alimentaris	Proposar un patró alimentari saludable, constituït majoritàriament per aliments d'origen vegetal, frescos i poc processats, rics en fibra i vitamines, fruits secs i l'oli d'oliva verge ^{6*} . Reducció d'aliments rics en greixos saturats i contingut calòric elevat. Considerar les possibilitats econòmiques i les comorbiditats mèdiques.
Exercici físic	Planificar i adoptar l'exercici físic regular, insistir amb els beneficis sobre la salut física i mental de les persones.
Tòxics	Plantejar la reducció o abandonament definitiu del tabac, alcohol i altres tòxics. Reforç dels aspectes nocius del tabac constituint una de les causes principals de pèrdua de salut i de mort prematura evitable, relacionat amb la MCV o el càncer.
I2: Intervenció farmacològica dels FRCV mal controlats	
	Revisió de l'esquema terapèutic actiu en la recepta electrònica i constatar el coneixement de tots ells per part del pacient. Considerar la simplificació posològica i revisar l'adherència dels medicaments. Iniciar medicaments específics o ajustar posologia, en cas de mal control de FRCV. Això inclou: antihipertensius, hipoglucemians, hipocolesterolemians i deshabitants del tabac (Taula 10).
I3: Optimització de psicofàrmacs	
	Considerar reduir la dosi d'antipsicòtic, segons nivell plasmàtic o efectes adversos poc tolerats pel pacient. Valorar la substitució d'un antipsicòtic per un altre amb un perfil metabòlic més favorable.
I4: Psicoteràpia motivacional	
	Reforç positiu i coherent amb els objectius consensuats en les visites presencials. Monitoritzar tractaments d'inici recent.

Abreviatures: FRCV: factors de risc cardiovascular; MCV: malaltia cardiovascular.

^{6*} Donada l'evidència que recolza un menor risc d'esdeveniments cardiovasculars en persones no TMS en la prevenció primària de MCV (156).

3.7. Variables

Les variables incloses en l'estudi van ser:

- a) Variables demogràfiques:
 - Sexe (home, dona)
 - Data de naixement i edat (la considerada en el moment de la seva inclusió a l'estudi)
 - Lloc de naixement i any d'arribada a Espanya (en el cas d'emigrants)
 - Nucli de convivència: amb la seva família, amb la família d'origen, sol o en grup
 - Nivell educatiu: educació primària, educació secundària obligatòria (ESO) i posteriors (batxillerat, cicles formatius i universitaris)

- b) Variables clíniques:
 - Antecedents familiars de malaltia coronària precoç
 - Factors de risc cardiovasculars prèviament diagnosticats: hipertensió arterial, diabetis mellitus, dislipèmia, determinació de la presència de síndrome metabòlica segons la definició de la NCEP-ATP III
 - Any de diagnòstic de l'esquizofrènia
 - Nombre d'ingressos a les unitats d'aguts/ subaguts de psiquiatria

- c) Variables analítiques:
 - Glucèmia basal (mg/dl)
 - Hemoglobina glicada (Hb1Ac (%))
 - Colesterol total (mg/dl)
 - Colesterol LDL (mg/dl)
 - Colesterol HDL (mg/dl)
 - Triglicèrids (mg/dl)
 - Taxa de filtració glomerular (ml/min/1,73m²)
 - Creatinina (mg/dl)

- d) Variables antropomètriques i constants vitals
 - Pes (sense sabates i amb roba lleugera) (kg)
 - Alçada (m)
 - IMC (kg/m²)

- Circumferència abdominal (cm) mesurada amb una cinta mètrica a l'alçada del melic, a peu dret amb els peus junts
 - Pressió arterial sistòlica i diastòlica (mmHg)
- e) Variables relacionades amb el consum de tòxics
- Consum de tabac: no fumador, ex-fumador, fumador lleuger (<10 cigarrets/dia), moderat (10 a 19 cigarrets/dia), alt (≥ 20 cigarrets/dia)
 - Consum d'alcohol mesurat per unitats de beguda estàndard (UBE) tenint en compte l'equivalència (segons [Equivalència UBEs](#) de Gencat):
 - 1 UBE = una copa de vi, una cervesa, un cigaló o un xarrup
 - 2 UBE = una copa de conyac o licor, un whisky o un cubata
- f) Variables relacionades amb l'estimació del RCV
- Puntuació del RCV mitjançant les taules de Framingham calibrades per la població catalana del Registre Gironí del Cor (REGICOR) versió 3.0, que estima la probabilitat als 10 anys de patir un esdeveniment coronari (angina, infart de miocardi, mortal o no) en adults de 35 a 74 anys. Es considera: a) baix si <5%; b) moderat si ≥ 5 a 9%; c) alt si >9 a 14%; d) molt alt si $\geq 15\%$ (116)
 - Puntuació del RCV mitjançant la funció QRISK®3-2018 que estima la probabilitat als 10 anys de patir un infart de miocardi o ictus, en adults de 25 a 84 anys. Es considera: a) baix si <10%; b) moderat si ≥ 10 a 20%; c) alt si >20% (107)
- g) Variables farmacològiques
- Registre del tractament farmacològic actiu en la recepta electrònica: principi actiu i posologia (dosi, freqüència i periodicitat).
 - Càlcul de l'adherència farmacològica mitjançant la Proporció de Dies Coberts (PDC) que representa la proporció de dies que el pacient disposa de medicació en els darrers sis mesos des de la data de dispensació, considerant un valor òptim entre 0,8 i 1 (145).
- h) Variables funcionals
- Escala de funcionalitat de l'anglès *Functioning Assessment Short Test* (FAST) constituïda per 24 ítems agrupats en 6 dimensions: a) autonomia, b) funcionament laboral, c) funcionament

cognitiu, d) finances, e) relacions interpersonals, f) oci. Puntuació de cada ítem amb 0 punts (sense dificultat) fins a 3 punts (molta dificultat). La puntuació total s'obté sumant la puntuació obtinguda per a cada ítem (rang 0 a 72 punts), pel que un valor més gran és indicatiu de major dificultat. En l'estudi PRISCA s'ha utilitzat la versió espanyola del test (146).

i) Variables relacionades amb la qualitat de vida

Qüestionari de qualitat de vida de l'anglès *EuroQoL-5D Health Questionnaire* (EQ-5D) format alhora per una part descriptiva constituïda per cinc dimensions: a) mobilitat, b) cura personal, c) activitats diàries, d) dolor/desconfort, e) ansietat/depressió. Cadascuna de les dimensions es puntua de 0 punts (sense problemes) a 3 punts (molts problemes). La combinació dels valors de totes les dimensions genera nombres de cinc dígit, donant lloc fins a 243 combinacions possibles. Així un estat de salut 11221 correspon a un individu que no té dificultat en la mobilitat, la cura personal i no se sent ansiós/deprimit, i és moderat en la dificultat de les activitats diàries i en el dolor. La segona part del qüestionari és una avaluació més general mesurada a través d'una escala visual analògica (EVA) representada per una recta vertical de 20 cm de longitud i graduada de 0 (salut molt dolenta) a 100 (salut molt bona). Registre d'autorització 39571 (147).

j) Variables d'activitat

- Nombre de contactes telefònics realitzats
- Nombre de visites: programades i realitzades
- Nombre de peticions d'analítiques de sang realitzades
- Nombre de sessions de psicoteràpia motivacional
- Nombre de visites de salut realitzades en l'àrea bàsica de salut durant el període de seguiment
- Nombre d'informes generats i accessibles des de la HC3

3.8. Durada de l'estudi

- Període d'inclusió: es va iniciar a meitat del mes de gener de l'any 2020 amb la incorporació progressiva de pacients fins previsiblement el mes de juny del mateix any. Però la declaració de l'estat d'alarma per la gestió de la crisi sanitària ocasionada pel coronavirus 2 de la síndrome respiratòria aguda greu (SARS-Cov2) causant de la malaltia pel coronavirus 2019 (de l'anglès, *COronaVirus Disease 2019* (COVID-19) publicada en el BOE com a Real Decret 463/2020, de 14 de març) va provocar l'aturada de l'activitat durant tres mesos. En conseqüència, el període d'inclusió va ser de gener a octubre del 2020 (**Figura 11**).
- Període de seguiment: va ser de sis mesos per tots els pacients, tant els inclosos en el grup PRISCA com els del grup control.
- Durada total de l'estudi: va ser en total de 15 mesos (de gener del 2020 a l'abril del 2021).

Figura 11. Cronograma del treball de camp de l'estudi PRISCA

Gener 2020	Feb	Març	Abr	Mai	Juny	Jul	Ago	Set	Oct	Nov	Des	Gener 2021	Feb	Març	Abr	
reclutament		Estat d'alarma per SARS-Cov2			reclutament											
					tancament											

3.9. Procediment d'investigació

En primer lloc, es va obtenir una relació de números d'història clínica de pacients diagnosticats d'esquizofrènia i en seguiment per part de l'atenció especialitzada de salut mental (Osona Salut Mental). A través d'una revisió detallada, d'informació registrada a la història clínica, es confirmava el diagnòstic d'esquizofrènia i el seguiment actiu per part de l'equip de salut mental. Es van excloure els pacients amb descompensació recent del trastorn mental (dins els tres mesos previs), els diagnosticats de discapacitat intel·lectual o deteriorament cognitiu que dificultés la comprensió i la participació a l'estudi, les persones institucionalitzades en una residència psiquiàtrica així com persones amb comorbiditat mèdica greu o haver patit un esdeveniment cardiovascular previ (prevenció secundària). També es van descartar aquells que recentment (dins els sis mesos previs) havien tingut un examen de salut per part de l'equip d'atenció primària de referència o aquells amb seguiment habitual de FRCV. Es va excloure, a més, aquells amb barrera

idiomàtica explícita i la necessitat de traductor. Després d'aquesta primera revisió es va obtenir una **relació de possibles candidats** a participar a l'estudi i es va contactar telefònicament amb cadascú d'ells. En aquest primer contacte telefònic, se'ls va explicar breument l'estudi i se'ls va convidar a acudir al centre de salut mental, que en cas d'acceptar es programava una visita presencial en una agenda creada específicament per l'estudi. En cas que no s'hagués pogut contactar es realitzava fins a dos intents més. En la primera visita presencial: **visita de vinculació**, portada a terme per una infermera de salut mental juntament amb la doctoranda, es donava una breu explicació de l'estudi i els objectius (**annex 2**). També se'ls convidava a participar, i si acceptaven, signaven lliurement el **consentiment informat** (**annex 3**). Aquesta visita s'aprofitava per registrar les dades en el full de recollida de dades, incloent-hi variables demogràfiques, clíniques, consum de substàncies, tractament farmacològic actual, així com mesures físiques i biomètriques com pes, alçada, circumferència abdominal, i pressió arterial sistòlica i diastòlica. Finalment, es passava l'escala funcional i l'escala de qualitat de vida. Abans de finalitzar la visita, se'ls donava una petició per a una anàlisi de sang per determinar la glucèmia basal, Hb1Ac, perfil lipídic i funció renal, que es feia en un termini de dues-tres setmanes, al centre d'atenció primària. La següent visita presencial es programava aproximadament un mes després. Entre aquestes dues visites, es rebien els resultats de les anàlisis i es calculava el RCV segons el model REGICOR. Tant bon punt es detectava un dels quatre FRCV mal controlat (hipertensió arterial, diabetis mellitus, hipercolesterolèmia o tabaquisme actiu, la doctoranda l'assignava al grup PRISCA (o intervenció) o al grup control, d'acord a una relació de nombres aleatoris proporcionada pel Servei d'Epidemiologia de l'Hospital. Als individus assignats al grup intervenció (o PRISCA), s'informava al grup multidisciplinari de professionals que conjuntament analitzaven les diferents variables i proposaven un pla terapèutic. Així els metges de família que pertanyien a l'equip investigador, assumien la prescripció o modificació d'antipertensius, estatines o hipoglucemians, mentre que el metge psiquiatre juntament amb la doctoranda i amb el consens del psiquiatre referent del pacient, consideraven l'ajust de psicofàrmacs, segons nivells previs generalment de clozapina o presència d'efectes adversos aportat pel pacient. La intervenció conductual sobre la promoció de l'estil de vida es realitzava en la segona visita presencial. En la segona visita presencial: **visita basal**, portada a terme per la doctoranda, es realitzaven dos tipus d'abordatge visita segons el grup d'estudi assignat. En els subjectes del grup PRISCA s'informava dels resultats del cribatge i del pla terapèutic proposat pel grup multidisciplinari, que s'acabava de consensuar amb aquest. També s'oferia informació per promoure un estil de vida saludable, repassant els FRCV majors que contribueixen a la MCV. Finalment, s'informava d'una propera intervenció motivacional portada a terme per la psicòloga entrenada en el reforç positiu, seguiment d'objectius terapèutics i detecció de qualsevol aspecte relacionat amb l'estudi. Pel que fa als participants del grup control, se'ls informava dels resultats del cribatge i se'ls derivava a l'equip d'atenció primària de referència pel maneig habitual. En tots dos grups, la informació derivada del cribatge es registrava a la història clínica i s'elaborava un

informe escrit detallant les troballes i les variables determinades, que es dipositava a l'HC3 a disposició de tots els professionals de la salut, independentment de la disciplina i nivell assistencial. La intervenció motivacional consistia en una primera sessió presencial i grupal amb grups de 4-5 persones, seguida de sessions telefòniques mensuals durant els 6 mesos de seguiment. Durant els 6 mesos de seguiment, entre la visita basal i la visita de tancament, es podia considerar visites addicionals (presencials o telefòniques) amb l'objectiu d'ajustar fàrmacs o resoldre dubtes (particularment en el cas dels subjectes del grup PRISCA). Finalment, després de 6 mesos de la visita basal, es duia a terme l'última visita: **visita de tancament**, liderada per la doctoranda. Prèvia a aquesta, els participants ja s'havien realitzat una nova anàlisi de sang. Durant la visita de tancament, es determinaven de nou el pes, la circumferència abdominal, la pressió arterial diastòlica i sistòlica i es revisaven els paràmetres bioquímics. Es valorava la funcionalitat i la qualitat de vida i es calculava RCV. Es generava un informe detallant resultats del resultat del cribratge, que es penjava a HC3.

Val a dir, que la **declaració d'estat d'alarma** per la gestió de la crisi sanitària ocasionada pel SARS-Cov2, va provocar l'aturada de l'activitat durant tres mesos i la cancel·lació de les visites i les analítiques. Aquesta situació, va modificar el període de reclutament inicial (de gener a juny 2020) i el va allargar tres mesos més (de gener a octubre 2020). També va dificultar el reclutament de persones a l'estudi, o l'adopció d'exercici físic de manera regular o d'un hàbit alimentari més saludable degut al confinament domiciliari obligatori, repercutint en els objectius terapèutics acordats. En el cas de subjectes del grup control, es van trobar davant una atenció primària col·lapsada amb impossibilitat d'acudir al metge de medicina de família pel maneig corresponent. En aquesta situació d'emergència, es va prioritzar la situació aguda, deixant en segon terme les activitats preventives i el maneig de patologies cròniques. Després d'aquest període, es va reprendre l'activitat, amb una dificultat afegida derivat del temor per part dels pacients amb esquizofrènia al contagi i per la incertesa d'una situació sense precedents. De llavors ençà, ens ha quedat una empremta a la memòria, d'aquells dies excepcionalment difícils a tots els nivells: sanitari, social, emocional i econòmic.

La **Taula 14** resumeix les activitats portades a terme relacionades anteriorment.

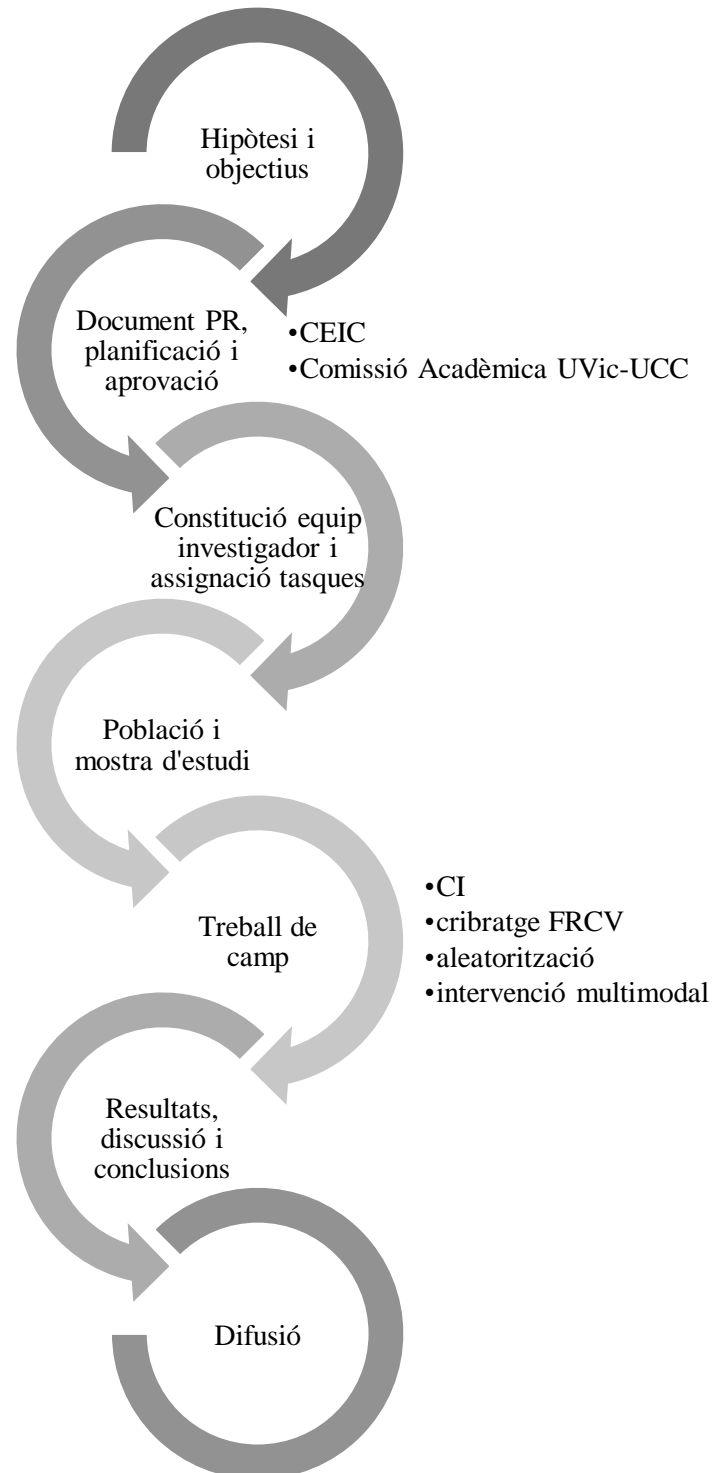
Taula 14. Esquema de les visites presencials i relació d'activitats desenvolupades

Visites presencials	Descriptiva de l'activitat
V1: Visita de vinculació (1a visita)	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Explicació estudi i objectius i obtenció del consentiment informat signat ▪ Valoració de variables i escales, petició per la anàlisi de sang ▪ Programació de la segona visita presencial
V2: Visita basal (2a visita dins el mes posterior a la 1a visita)	<p>Previ a la visita basal: aleatorització i l'assignació del participant a un dels dos grups d'estudi</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Grup PRISCA: consens del pla terapèutic individualitzat + sessions mensuals de psicoteràpia motivacional (1a presencial i successives telefòniques) ▪ Grup Control: informació derivada del cribratge dels FRCV i derivació a l'àrea bàsica de salut de referència del participant
Període de seguiment (6 mesos)	Sessions de psicoteràpia motivacional mensual exclusives pel grup PRISCA
V3: Visita de tancament (3a visita als 6 mesos de la basal (V2))	Valoració de variables i escales

Abreviatures: FRCV: factors de risc cardiovascular; PRISCA: programa d'optimització del risc cardiovascular.

3.10. Esquema general del Pla de Recerca

Figura 12. Esquema general del Pla de Recerca de l'estudi PRISCA



Abreviatures: CEIC: Comissió d'ètica i investigació clínica; CI: consentiment informat; FRCV: factors de risc cardiovascular; PR: projecte de recerca; UVic-UCC: Universitat de Vic – Universitat Central de Catalunya.

3.11. Anàlisi estadística de les dades

En la descriptiva de les variables quantitatives s'utilitza la mitjana aritmètica i la desviació estàndard i per les variables qualitatives/categòriques les freqüències relatives i absolutes i els percentatges. Les variables d'eficàcia s'expressen a través de la mitjana aritmètica de les diferències entre la situació final i la basal amb el corresponent interval de confiança del 95%, per a cada grup de tractament. En la comparació de variables quantitatives es comprova la normalitat de la mostra mitjançant la prova d'ajust de bondat de Komogorov-Smirnoff. En la distribució normal, les dades es comparen utilitzant la prova de t-Student i en la distribució no normal la comparació es realitza mitjançant la prova de U Mann-Whitney. En el cas de variables qualitatives, les diferències es van avaluar amb el test Chi-square i test de Fisher. El nivell de significació estadística utilitzat per les proves d'hipòtesi es va fixar en el 5%. El tractament estadístic de les dades es va realitzar amb la plataforma de software estadística SPSS® *Statistics* de IBM per Windows, versió 26.

3.12. Aspectes ètics

El Projecte de Recerca es va defensar davant els membres del CEIC del Consorci Hospitalari de Vic, número de codi CEIC 2019053 i codi intern AC274, amb data 1 d'octubre de 2019, el qual es va aprovar (**Annex 1**). Igualment, aquest organisme va aprovar el full d'informació (**Annex 2**) i el consentiment informat elaborat específicament per l'estudi PRISCA (**Annex 3**). Tots els pacients que van participar a l'estudi van signar lliurement el consentiment informat després d'haver estat informats adequadament.

L'estudi es va portar a terme respectant els principis ètics de la Declaració de Hèlsinki de juny de 1964 i les seves posteriors revisions i clarificacions. En referència a la confidencialitat de les dades es van tractar d'acord a les normes establertes en la Llei Orgànica 15/1999, de 13 de desembre de Protecció de Dades de Caràcter Personal. Els documents derivats de l'estudi que contenen les dades personals de tots els participants es troben custodiats per part del coordinador de l'estudi durant el temps que determini la legislació vigent i posteriorment destruïts garantint la confidencialitat en tot el procés.

3.13. Registre de l'assaig clínic

El projecte d'investigació es va registrar en el portal d'assaigs clínics [ClinicalTrials.gov](https://clinicaltrials.gov). Número d'identificador: NCT04276012. Títol: “Effectiveness of a cardiovascular risk intervention program in patients with schizophrenia (PRISCA)”.

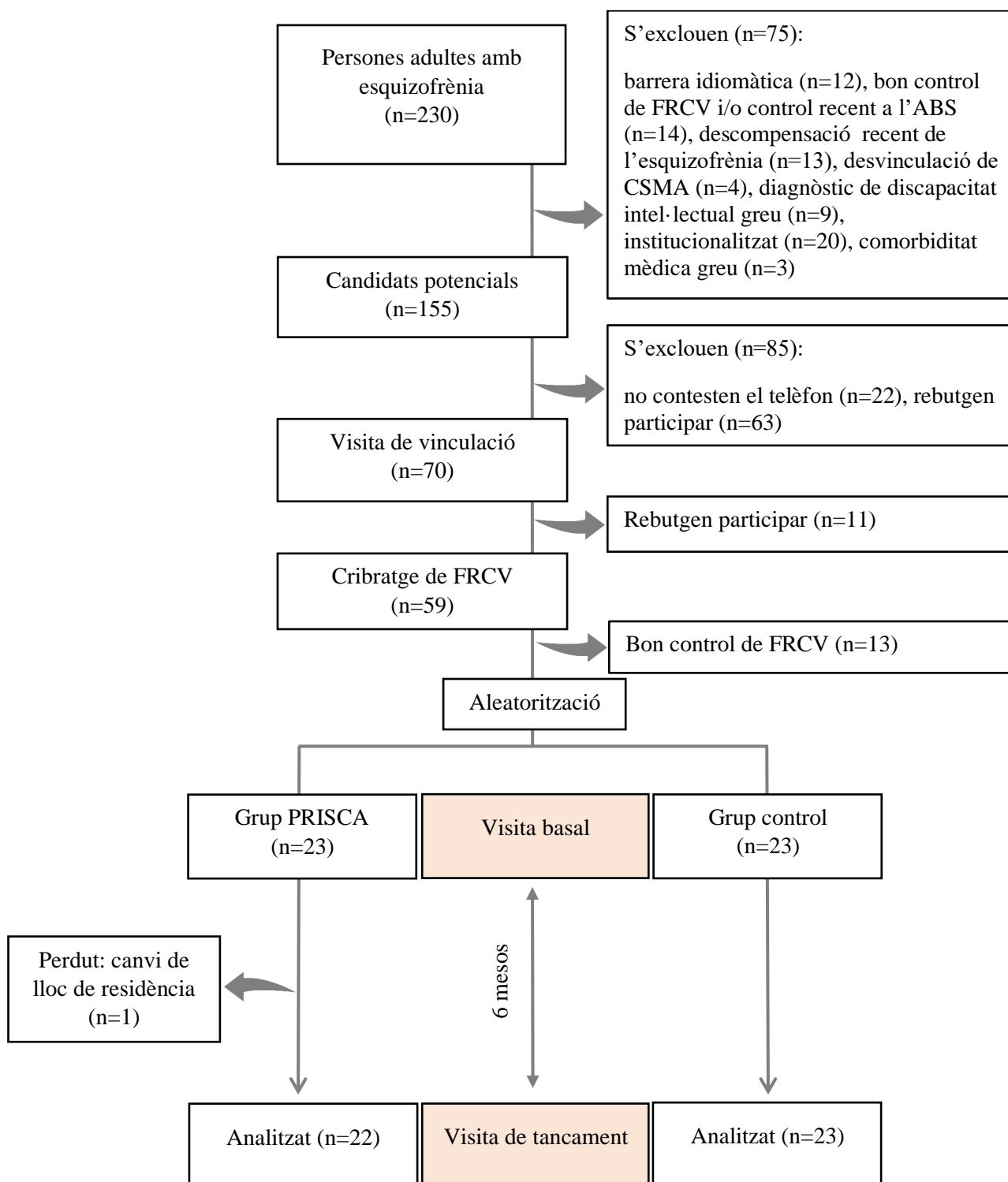
4. RESULTATS

4.1. Descripció de la mostra

4.1.1. Reclutament i diagrama de flux de subjectes

Inicialment, el sistema d'informació va identificar 230 persones adultes diagnosticades d'esquizofrènia, proporcionant una població suficient per dur a terme l'assaig clínic, segons el càlcul de mida mostral realitzat prèviament. Després de descartar participants segons criteris d'inclusió i exclusió, es van identificar 155 candidats potencials. El primer contacte es va establir telefònicament per programar una visita presencial, la qual es va dur a terme amb 70 persones, de les quals se'n van aleatoritzar 46 (**Figura 13**).

Figura 13. Diagrama de flux de subjectes



Abreviatures: ABS: àrea bàsica de salut; CSMA: Centre de Salut Mental d'Adults; FRCV: factors de risc cardiovascular.

4.1.2. Implementació de la intervenció en el grup PRISCA

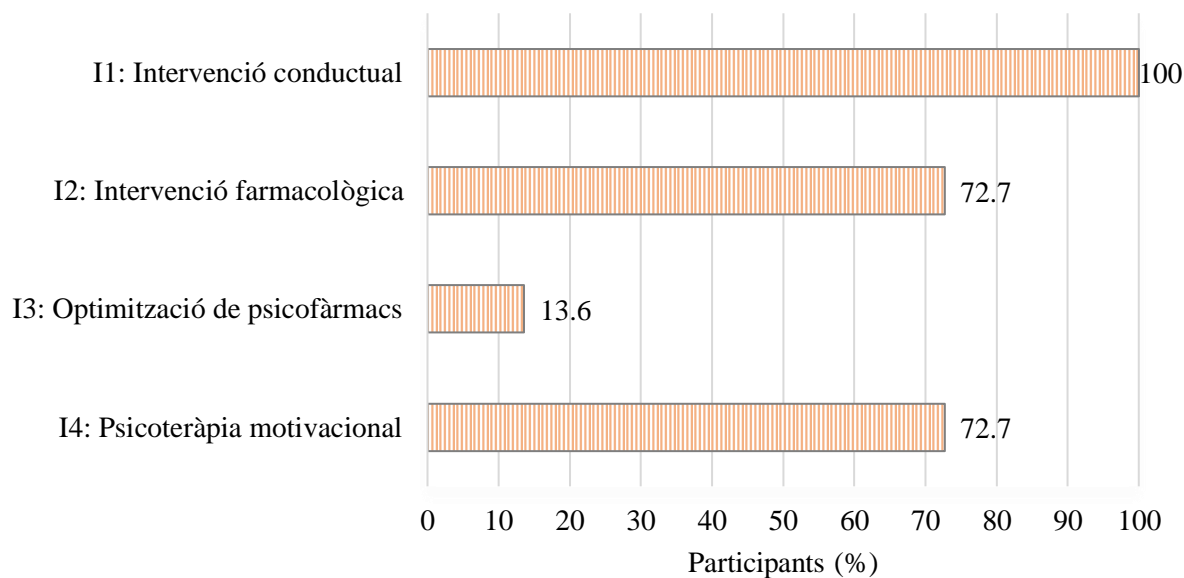
La intervenció multimodal constituïda per quatre dimensions (I1, I2, I3 i I4) es va adaptar i individualitzar per a cadascun dels subjectes del grup PRISCA (**Figura 14**).

I1: La intervenció conductual per la promoció d'un estil de vida saludable incloent els hàbits alimentaris, l'adopció regular de l'exercici físic i l'ús de tòxics, es va realitzar en tots els subjectes del grup PRISCA.

I2: La intervenció farmacològica pel control dels FRCV es va concretar en: modificació posològica d'hipoglucemians orals en 1 subjecte, d'antihipertensius en 2 subjectes i l'inici de simvastatina (dosi mitjana 12,27mg/dia (DE 4,45) en 10 subjectes. No es va iniciar cap medicament específic per la deshabitució del tabac durant el període de seguiment.

I3: L'optimització de psicofàrmacs es va realitzar en 3 participants en els quals es va ajustar la dosi de clozapina (d'acord als nivells plasmàtics i la presència d'efectes adversos, principalment sedació). En cap pacient es va procedir a la substitució d'un antipsicòtic per un altre.

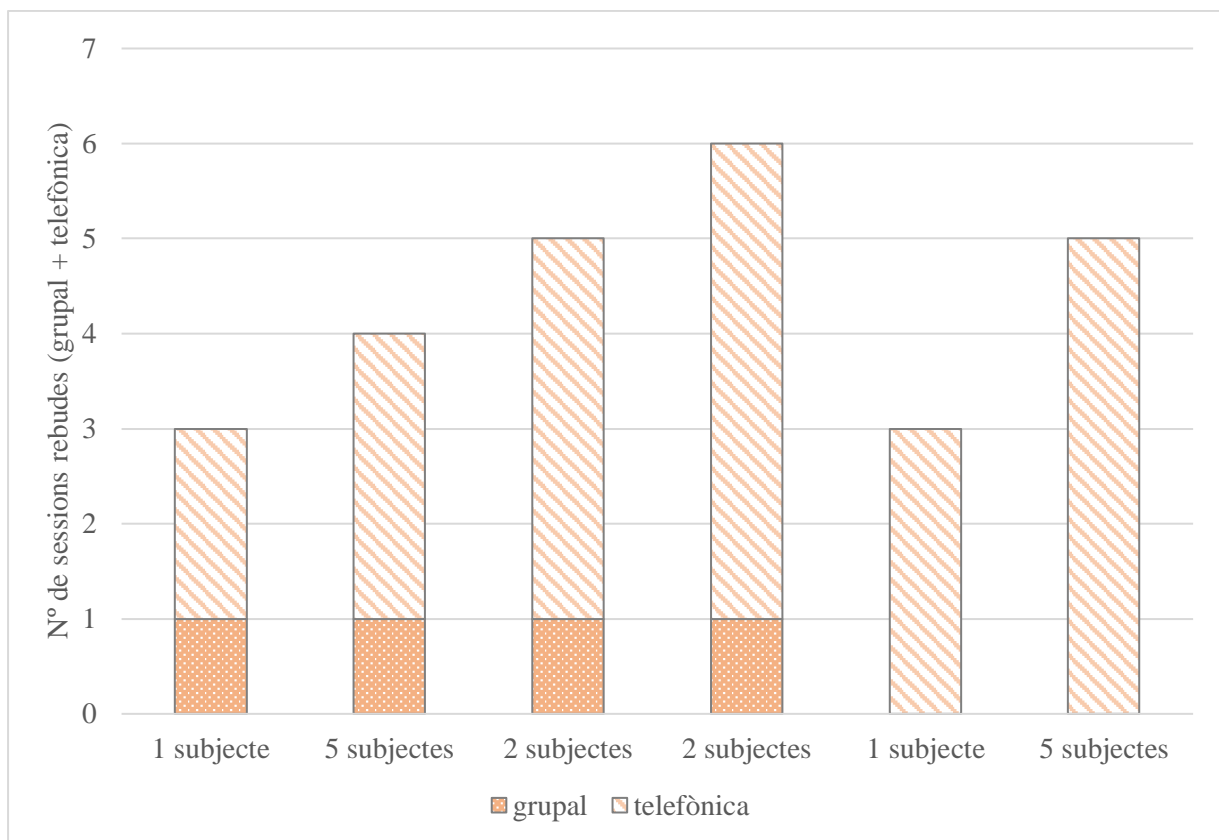
Figura 14. Grau d'implementació de la intervenció en els participants del grup PRISCA



La figura representa el grau d'implementació de la intervenció en els subjectes del grup PRISCA durant l'estudi.

I4: La participació en les sessions de psicoteràpia motivacional va ser del 72,7%. La mitjana de sessions rebudes durant el període de seguiment va ser de 4,6 sessions (DE 0,9), planificades mensualment, tal i com estava previst (**Figura 15**). La primera sessió realitzada de manera presencial i en grups de 4-5 participants, va registrar una taxa de participació del 62,5% pels individus amb psicoeducació i del 45,5% pel conjunt del grup PRISCA. Val a dir que l'estat d'alarma per la pandèmia va impedir la realització de la sessió grupal en el 37,5% dels individus que originalment hi havia de participar.

Figura 15. Distribució de les sessions de psicoteràpia motivacional en els participants del grup PRISCA



La figura representa el nombre d'individus del grup PRISCA que van participar en les sessions de psicoteràpia motivacional, diferenciant-les segons fos grupal (presencial) o individual (telefònica). El 72,7% dels subjectes del grup PRISCA (16 dels 22 subjectes) van participar a alguna de les sessions organitzades.

4.1.3.Dades quantitatives relatives al treball de camp

La **Taula 15** mostra les dades quantitatives relatives a l'activitat administrativa derivada del treball de camp.

Taula 15.Dades relatives a l'activitat administrativa derivada del treball de camp

	TOTAL	Participants del grup PRISCA	Participants del grup Control	Subjectes exclosos de l'estudi
Trucades telefòniques, n	449	163	117	169
Visites				
Visites programades, n	274	111*	93	70
Visites realitzades, n (% de realitzades / programades)	229 (83,6%)	96 (86,5%)*	86 (92,5%)	47 (67,1%)
Participants amb visita presencial a l'ABS, n	24	11	13	NC
Peticions d'anàlisi de sang, n	98	45	40	13
Nº d'informes generats i penjats a HC3, n	97	46	45	6
Nº correus electrònics intercanviats amb el pacient (o cuidador), n	23			

Abreviatures: ABS: àrea bàsica de salut; CCEE CSMA: consultes externes del centre de salut mental d'adults; HC3: història clínica compartida de Catalunya; NC: no comptabilitzat.

*Les sessions de psicoteràpia motivacional s'han inclòs en el còmput.

4.1.4. Característiques sociodemogràfiques, clíniques i analítiques basals

Es van incloure un total de 46 individus. L'edat mitjana dels participants va ser de 52,6 anys (DE 11,1) i el 56,5% eren homes. 23 casos van ser assignats al grup intervenció (grup PRISCA) i 23 al grup control. Les característiques sociodemogràfiques de la mostra de subjectes s'indiquen a la **Taula 16**. El 78,3% dels participants vivia amb la seva pròpia família o amb la família d'origen i el 54,4% tenia estudis primaris (acabats o no). Entre el grup PRISCA i el grup control no es van observar diferències estadísticament significatives ($p > 0,05$).

Taula 16. Dades sociodemogràfiques de la mostra

Paràmetres	Total (N=46)	Grup PRISCA (n=23)	Grup control (n=23)	p-valor
Homes, %	56,5	52,2	60,9	0,337
Edat, mitjana (DE), anys	52,6 (11,1)	50,2 (11,3)	55,0 (10,7)	0,182
Convivència, %				
Amb la seva pròpia família	28,3	30,4	26,1	0,780
Amb els pares (família d'origen)	50,0	43,5	56,5	
Sol	17,4	21,7	13,0	
Amb grup	4,3	4,3	4,4	
Nivell educatiu, %				
Primària (acabada o no)	54,4	43,4	65,2	0,319
ESO	15,2	17,4	13,0	
Cicles formatius / Batxillerat o superior	30,4	39,1	21,8	

Abreviatures: DE: desviació estàndard; ESO: educació secundària obligatòria.

Les dades clíniques i analítiques basals es detallen en la **Taula 17**. El temps transcorregut des del diagnòstic d'esquizofrènia va ser de 20,4 anys (DE 11,1). Respecte paràmetres físic i antropomètrics destacar l'IMC 30,8 Kg/m² indicatiu d'obesitat tipus I i la circumferència abdominal de 107,8 cm indicatiu d'obesitat central, sobretot en les dones. Els resultats de laboratori indiquen presència de dislipèmia amb nivells elevats de colesterol total, colesterol LDL i triglicèrids. Per altra banda, la mitjana del RCV mitjançant REGICOR va ser de 4,5% (risc baix) i mitjançant QRISK3 de 10,8% (risc moderat), amb valors sensiblement diferents però estadísticament no significatius entre el grup PRISCA i el grup control.

El FRCV més prevalent observat en la mostra va ser el colesterol LDL elevat seguit del tabaquisme, amb un 84,8% i 39,1%, respectivament. Respecte el tractament farmacològic que es va analitzar segons el registre electrònic de dispensacions, el 93,5% prenen almenys un antipsicòtic atípic, essent la clozapina o la olanzapina present en l'esquema farmacològic del 58,7% dels pacients.

Finalment, per la funcionalitat es va obtenir una mitjana de 16,3 punts indicant una dificultat baixa en portar a terme les diferents dimensions. Respecte la qualitat de vida es va obtenir un valor de 68,1 punts. Entre els participants del grup PRISCA i del grup control no es van observar diferències estadísticament significatives.

Taula 17. Dades clíniques i analítiques basals

Paràmetres	Total (N=46)	Grup PRISCA (n=23)	Grup control (n=23)	p-valor
Durada de l'esquizofrènia, mitjana (DE), anys	20,4 (11,1)	18,2 (10,9)	22,6 (11,0)	0,199
Nº hospitalitzacions prèvies, mitjana (DE)	1,7 (1,7)	1,6 (1,0)	1,8 (2,2)	0,594
Mesures físiques, mitjana (DE)				
PAS, mmHg	122,5 (15,5)	120,5 (14,6)	124,5 (16,4)	0,330
PAD, mmHg	81,5 (9,7)	81,6 (8,8)	81,4 (10,7)	0,144
IMC, Kg/m ²	30,8 (5,0)	29,6 (3,9)	32,0 (5,7)	0,096
Circumferència abdominal, cm	107,8 (11,2)	106,1 (10,4)	109,6 (12,0)	0,656
Homes	108,44 (12,6)	106,1 (11,7)	110,1 (13,4)	0,695
Dones	107,10 (9,5)	106,2 (9,4)	108,2 (10,1)	

Paràmetres	Total (N=46)	Grup PRISCA (n=23)	Grup control (n=23)	p-valor
Paràmetres bioquímics, mitjana (DE)				
Glucèmia, mg/dl	104,9 (32,7)	98,3 (14,6)	113,4 (45,0)	0,391
HbA1c, %	5,9 (1,6)	5,7 (0,7)	6,2 (2,2)	0,055
Colesterol total, mg/dl	222,2 (32,5)	222,9 (32,4)	221,6 (33,2)	0,941
Colesterol LDL, mg/dl	137,9 (30,1)	135,6 (31,4)	140,1 (29,3)	0,586
Colesterol HDL, mg/dl	51,4 (13,9)	51,6 (13,3)	51,2 (17,8)	0,476
Triglicèrids, mg/dl	177,4 (103,3)	178,7 (73,9)	176,0 (127,9)	0,344
Creatinina, mg/dl	1,0 (0,2)	0,9 (0,2)	1,0 (0,2)	0,321
TFG, ml/min/1,73m ²	81,2 (13,7)	83,0 (12,6)	79,4 (14,8)	0,567
RCV, mitjana (DE), %				
REGICOR*	4,5 (3,2)	4,5 (3,6)	4,5 (2,8)	0,457
QRISK3	10,8 (8,8)	8,7 (8,5)	12,9 (8,7)	0,921
SMet, %	44,4	39,1	50,0	0,333
Criteri de vinculació a l'estudi, %				
Hipertensió arterial o PA elevada	21,7	17,4	26,1	0,361
Diabetis mellitus o prediabetis	10,9	8,7	13,0	0,500
LDL colesterol elevat	84,8	82,6	87,0	0,500
Consum de tabac	39,1	39,1	39,1	0,618
Psicofàrmacs**, %				
Antipsicòtic atípic (oral o depot)	93,5	95,7	91,3	0,600
Clozapina o olanzapina	58,7	65,2	52,2	0,275
Estabilitzador de l'ànim	8,7	17,4	0,0	0,054
Antidepressiu	32,6	39,1	26,1	0,265
Funcionalitat, FAST, mitjana (DE)	16,3 (10,8)	13,2 (10,5)	19,4 (10,5)	0,051
Qualitat de vida, mitjana (DE)	68,1 (15,1)	71,4 (15,2)	64,7 (14,5)	0,168

*Persones entre 35 i 74 anys en grup PRISCA (n=19) i grup control (n=20); **Només es va considerar la medicació quan la proporció de dies coberts (PDC) era d'almenys 0,8.

Abreviatures: DE: desviació estàndard; FAST: escala de funcionalitat, de l'anglès *Functioning assessment short test*; Hb1Ac: hemoglobina glicada; IMC: índex de massa corporal; PA: pressió arterial; PAD: pressió arterial diastòlica; PAS: pressió arterial sistòlica; RCV: risc cardiovascular, SMet: síndrome metabòlica; TFG: taxa de filtració glomerular.

Respecte el consum de tòxics es va valorar el tabac i l'alcohol, ambdós paràmetres informats pel pacient (**Taula 18**).

Taula 18. Consum de tòxics

Tòxic	Total (N=46)	Grup PRISCA (n=23)	Grup control (n=23)	p-valor
Consum de tabac, %				
No fumador	28,3	30,4	26,1	0,492
Ex-fumador	32,6	30,5	34,8	
Fumador	39,1	39,1	39,1	
Lleuger (< 10 cigarrets/dia)	8,7	13,0	4,3	0,115
Moderat (10 a 19 cigarrets/dia)	17,4	8,7	26,1	
Alt (≥ 20 cigarrets/dia)	13,0	17,4	8,7	
Consum d'alcohol, mitjana (DE), UBE	1,7 (1,7)	1,6 (1,0)	1,8 (2,2)	0,594

Abreviatures: UBE: unitats de beguda estàndard.

Dades auto referenciades per part del participant.

4.2. Resultats a la finalització del període de seguiment

4.2.1. Eficàcia de la intervenció en el risc cardiovascular

El RCV en el grup PRISCA va disminuir -0,96% (IC 95% -1,60 a -0,32) ($p = 0,011$) respecte el valor basal, equivalent a una reducció relativa del 20,87%. En el grup control va augmentar 0,21% (IC -0,47 a 0,89) ($p > 0,05$) (**Taula 19**).

Taula 19. Resultats en la variable principal

Variable	Grup PRISCA			Grup CONTROL		
	Basal	Diferència als 6 mesos respecte basal	p-valor	Basal	Diferència als 6 mesos respecte basal	p-valor
REGICOR (%)	4,60 (3,57)	-0,96 (-1,60 a -0,32)	0,011	4,46 (2,83)	0,21 (-0,47 a 0,89)	0,706

Les dades s'expressen amb la mitjana i la desviació estàndard pels valors basals i la mitjana de les diferències entre el tancament i el basal i l'interval de confiança del 95%.

S'inclouen els participants entre 35 a 74 anys del grup PRISCA ($n=19$) i del grup control ($n=20$).

4.2.2. Eficàcia de la intervenció en els quatre factors de risc cardiovascular

Després de la intervenció, el grup PRISCA va reduir 30,27 mg/dl el valor del colesterol total, respecte el valor basal ($p = 0,008$), així com en el colesterol LDL de 27,14 mg/dl ($p = 0,008$). En aquest mateix grup es va observar un augment en la glucèmia de 7,43 mg/dl, al marge de la significació estadística ($p = 0,050$).

No es van observar altres diferències significatives en la resta de variables ni tampoc en cap de les variables del grup control (**Taula 20**).

Taula 20. Resultats en les variables secundàries

Variables	Grup PRISCA			Grup CONTROL		
	Basal	Diferència als 6 mesos respecte basal	p-valor	Basal	Diferència als 6 mesos respecte basal	p-valor
PAS (mmHg)	121,41 (14,31)	1,36 (-4,07 a 6,80)	0,607	124,52 (16,36)	1,00 (-3,35 a 5,35)	0,638
PAD (mmHg)	82,00 (8,80)	-0,96 (-4,45 a 2,54)	0,576	81,35 (10,65)	1,44 (-1,47 a 4,34)	0,318
Glucèmia (mg/dl)	97,81 (15,14)	7,43 (-0,02 a 14,87)	0,050	113,38 (45,00)	-3,19 (-23,13 a 16,75)	0,742
HbA1c (%)	5,70 (0,70)	-0,05 (-0,32 a 0,22)	0,689	6,19 (2,16)	-0,45 (-1,18 a 0,29)	0,222
Colesterol total (mg/dl)	220,64 (31,24)	-30,27 (-51,78 a -8,77)	0,008	221,57 (33,20)	0,83 (-12,33 a 13,98)	0,898
Colesterol LDL (mg/dl)	134,55 (31,73)	-27,14 (-46,28 a -8,00)	0,008	140,13 (29,29)	-4,74 (-15,47 a 5,99)	0,369

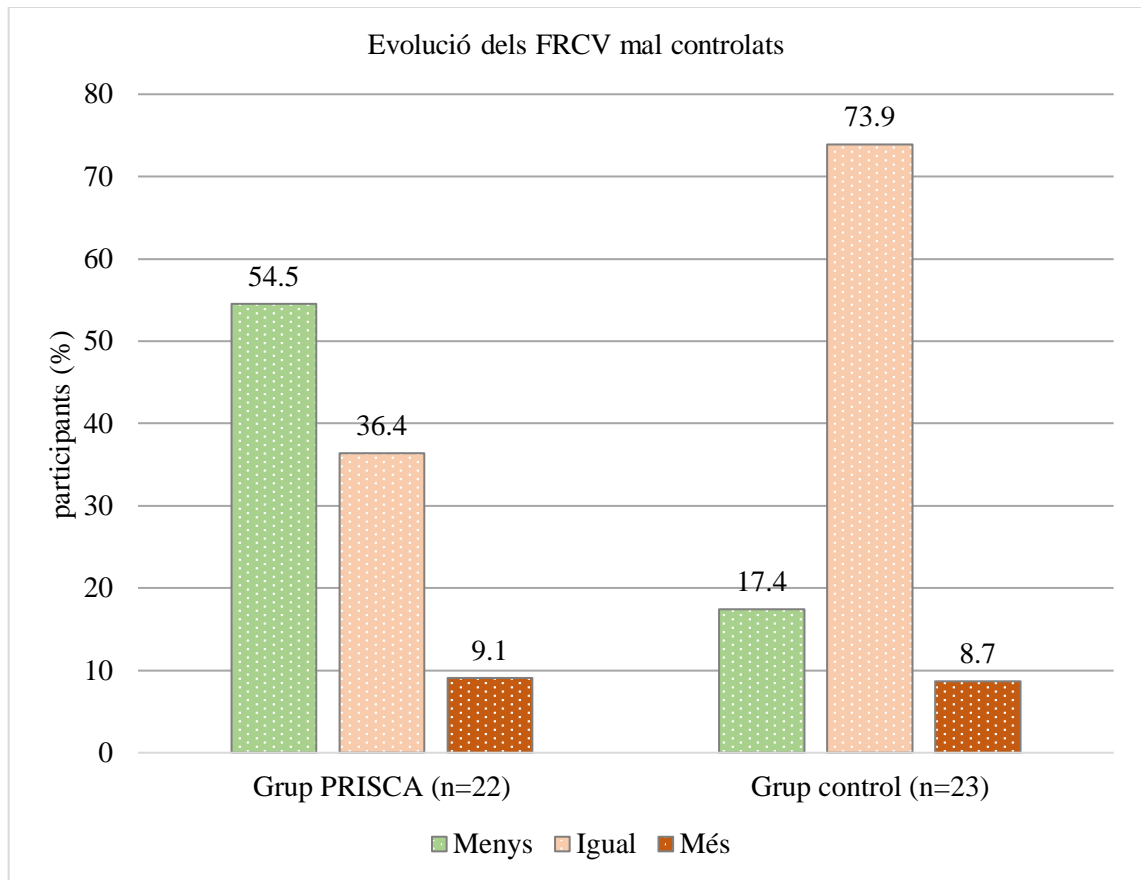
Les dades s'expressen amb la mitjana i la desviació estàndard pels valors basals i la mitjana de les diferències entre el tancament i el basal i l'interval de confiança del 95%.

Abreviatures: HbA1c: hemoglobina glicada; IMC: índex de massa corporal; PAD: pressió arterial diastòlica; PAS: pressió arterial sistòlica.

La taxa de fumadors es va mantenir invariable en ambdós grups (39,1%).

L'anàlisi en l'evolució del nombre de FRCV mal controlats (com ara hipertensió arterial, diabetis mellitus, dislipèmia o consum de tabac) als sis mesos en comparació amb la situació basal per a cadascun dels grups, va mostrar que el 54,5% dels participants del grup PRISCA van experimentar una millora (reducció del nombre de FRCV mal controlats). En canvi, el 73,9% dels participants del grup control van mantenir la mateixa situació inicial (**Figura 16**). Es van observar diferències estadísticament significatives entre ambdós grups (Chi-square 7,565, $p < 0,05$).

Figura 16. Evolució del nombre de factors de risc cardiovascular mal controlats als sis mesos respecte la situació basal



La figura representa el canvi en el nombre de factors de risc cardiovascular (FRCV) mal controlats experimentat en el grup PRISCA i grup control, als sis mesos respecte la situació basal. “Menys” significa disminució del nombre de FRCV mal controlats al tancament respecte el basal, “igual” significa el mateix nombre de FRCV mal controlats i “més” significa augment del nombre de FRCV mal controlats.

4.2.3. Eficàcia de la intervenció en altres variables

En la resta de variables incloses en l'estudi, es van observar canvis estadísticament significatius en la circumferència abdominal en el grup PRISCA (reducció de 2,17 cm ($p = 0,033$)) i en els nivells de triglicèrids en el grup Control (augment de 52,96 mg/dl ($p = 0,021$)) (**Taula 21**).

No es va observar variació significativa en la puntuació de RCV mitjançant l'algorisme QRISK3 en cap dels dos grups (grup PRISCA reducció de 0,58% (p = 0,159) i grup Control reducció de 0,22% (p = 0,569)).

Taula 21. Altres resultats obtinguts de l'estudi

Variables	Grup PRISCA			Grup CONTROL		
	Basal	Diferència als 6 mesos respecte basal (IC 95%)	p-valor	Basal	Diferència als 6 mesos respecte basal (IC 95%)	p-valor
QRISK3 (%)	8,84 (8,68)	-0,58 (-1,41 a 0,25)	0,159	12,90 (8,65)	-0,22 (-1,00 a 0,56)	0,569
IMC (Kg/m ²)	29,61 (3,89)	-0,08 (-0,79 a 0,62)	0,808	32,02 (5,65)	-0,38 (-1,03 a 0,26)	0,233
Circumferència abdominal (cm)	105,81 (9,99)	-2,17 (-4,14 a -0,20)	0,033	109,86 (12,24)	-0,14 (-1,62 a 1,33)	0,842
Colesterol HDL (mg/dl)	49,59 (9,34)	2,77 (-0,79 a 6,33)	0,120	51,22 (14,78)	2,83 (-0,24 a 5,89)	0,069
Triglicèrids (mg/dl)	182,95 (72,74)	-29,55 (-60,87 a 1,78)	0,063	175,96 (127,91)	52,96 (8,88 a 97,03)	0,021
Creatinina (mg/dl)	0,95 (0,17)	-0,02 (-0,07 a 0,03)	0,380	0,97 (0,18)	-0,05 (-0,11 a 0,01)	0,103
TFG (ml/min/1,73m ²)	81,86 (12,49)	3,52 (-2,31 a 9,36)	0,222	79,39 (14,75)	4,70 (-0,054 a 9,48)	0,054
Funcionalitat (FAST)	13,23 (10,51)	-2,05 (-4,31 a 0,21)	0,073	19,03 (10,52)	-0,91 (-4,16 a 2,34)	0,567
Qualitat de vida	71,57 (15,58)	4,14 (-1,68 a 9,96)	0,153	64,69 (14,48)	-4,48 (-12,43 a 3,47)	0,255

Les dades s'expressen amb la mitjana i la desviació estàndard pels valors basals i la mitjana de les diferències entre el tancament i el basal i l'interval de confiança del 95%.

Abreviatures: FAST: *Functioning Assessment Short Test*; TFG: taxa de filtració glomerular; HbA1c: hemoglobina glicada; IMC: índex de massa corporal.

5. DISCUSSIÓ

5.1. Rellevància dels resultats obtinguts

L'estudi va analitzar l'efecte d'una intervenció multimodal, multidisciplinària i centrada en el pacient en el RCV a través de la millora de FRCV. Després d'un període de seguiment de 6 mesos, la intervenció va reduir el RCV en un 1,0% (equivalent a una reducció relativa del 20,9% ($p = 0,011$)). La traducció clínica d'aquest resultat, segons el model REGICOR liderat pel Dr.J.Marrugat, indica que s'estaria evitant 10 esdeveniments coronaris (uns 3 mortals) a 10 anys per cada 1000 persones del grup sotmès a la intervenció (116). Extrapolant aquestes dades a la població que viu a Catalunya, la intervenció podria prevenir 6.880 esdeveniments coronaris (dels quals 2.064 mortals) a 10 anys. Aquesta estimació es basa en una prevalença d'esquizofrènia de l'1,4%, segons l'Institut Nacional d'Estadística, i una població total de 8 milions de persones. Tot i així, cal tractar aquestes dades amb precaució, atenent a l'ús d'un algorisme no específic per a TMS en la determinació del RCV.

La magnitud de la reducció del RCV global en aquest assaig és comparable a estudis previs com el de Daumit et al. (139), el qual va realitzar una intervenció multimodal en persones TMS amb FRCV mal controlats. Després d'un període de seguiment de 18 mesos, aquest estudi va mostrar una reducció absoluta de 1,6% en el RCV amb el model de Framingham (de 11,5% en el basal al 9,9% al tancament). Segons els investigadors, la reducció en la taxa de fumadors (-12%) aconseguit a través de la intervenció conductual i l'entrevista motivacional constituïrien aspectes cabdals en la consecució d'aquests resultats, donat que la resta de paràmetres (colesterol, glucosa, pressió arterial) no van variar significativament (139). Altres estudis similars no han obtingut resultats favorables en la reducció del RCV. Aquest és el cas de l'estudi d'Osborn et al. (138), que va incloure pacients amb TMS que presentaven un valor de colesterol com a mínim de 193 mg/dl i almenys un altre FRCV. Va aplicar una intervenció multifactorial PRIMROSE en la qual reforçava l'adherència a estatines, i la millora de l'estil de vida incloent els hàbits alimentaris, l'exercici físic i la discontinuació del tabac. Després de 12 mesos no va observar cap descens estadísticament significatiu ni en el colesterol ni en el RCV mesurat amb diferents models (PRIMROSE, QRISK o Framingham), que els investigadors van atribuir, si més no en part, a la infrautilització d'estatines i a l'elevada qualitat en l'atenció sanitària que havien rebut les persones del grup control (138). En un altre estudi dirigit per Stroup et al. (136), es va avaluar l'impacte en el RCV derivat de la substitució d'un antipsicòtic per un altre amb un perfil metabòlic més favorable. Després de 6 mesos de seguiment, es va observar una reducció del 2,2% en el RCV mesurat amb el model de Framingham (passant del 7,0% a 5,2%). Malgrat aquest resultat positiu, els investigadors suggerien considerar detingudament la substitució d'un antipsicòtic per un altre, donat que el potencial avantatge aconseguit, metabòlicament parlant, podria anar en detriment de l'estabilitat simptomàtica. Tot i que no es va observar un augment en les hospitalitzacions per descompensació,

es van registrar més interrupcions en el tractament, amb el risc associat que això comportava (136). D'altra banda, Jakobsen et al. (137), van dirigir un estudi que va analitzar l'efecte d'una intervenció conductual i motivacional en el RCV. Després de 24 mesos, no es van observar diferències estadísticament significatives entre els grups d'estudi formats per pacients de l'espectre esquizofrènic amb obesitat central (137). Pel que fa a l'estudi de Torralbas et al. (140), tampoc es va observar una millora significativa en el RCV segons REGICOR després de 12 mesos. Aquest estudi va proposar una intervenció psicoeducativa breu per a la millora de l'estil de vida en persones amb TMS amb RCV moderat-alt (140).

El resultat favorable obtingut en la reducció del RCV en el nostre estudi es pot atribuir principalment a la disminució dels nivells de colesterol total i LDL, donat que la resta de factors de risc implicats en les taules de RCV REGICOR no van experimentar variacions estadísticament significatives. La modificació en l'estil de vida, especialment l'adopció d'hàbits alimentaris més saludables, l'optimització de psicofàrmacs i l'ús de fàrmacs hipolipemians (com les estatines) van fer possible el descens del colesterol. Probablement, el factor determinant en aquesta reducció del colesterol va ser l'ús d'una estatina, concretament la simvastatina. Les intervencions tant conductuals com farmacològiques encaminades a millorar els FRCV o el RCV en persones amb TMS/esquizofrènia han mostrat millores modestes en la reducció dels nivells de colesterol (131,132,134,137–140). De manera similar, les intervencions farmacològiques que impliquen l'addició o substitució d'antipsicòtics en el pla terapèutic dels pacients tampoc mostren reduccions importants en les xifres de colesterol (133,134). No obstant això, el disseny del nostre estudi no permet aïllar la contribució de l'ús de l'estatina de la resta de condicionants. En conseqüència, una de les preguntes que podríem plantejar a tenor d'aquestes dades és si la introducció exclusivament d'un tractament hipolipemiant podria tenir un efecte similar al de la intervenció multimodal proposada per se.

La reducció mitjana de 27 mg/dl en el colesterol LDL és un resultat rellevant si tenim en compte el benefici que s'obté en la reducció d'esdeveniments cardiovasculars. Així ho mostra una revisió sistemàtica i metaanàlisi liderada per Wang et al. (32), que va incloure més de 327.000 pacients no TMS amb l'objectiu de comprovar el benefici que suposava la reducció del colesterol LDL en la prevenció de la malaltia cardiovascular arterioescleròtica. Va trobar que la reducció de 39 mg/dl de colesterol LDL s'associava a una reducció del risc relatiu del 19% dels esdeveniments vasculars majors (una combinació de mortalitat cardiovascular, infart de miocardi no mortal, ictus isquèmic no mortal o revascularització coronària). Es van evidenciar resultats similars independentment del valor basal de colesterol LDL, tant per valors de colesterol LDL iguals o superiors a 100 mg/dl com per valors iguals o inferiors a 80 mg/dl. Els investigadors van concloure que per cada 39 mg/dl de reducció de colesterol LDL, la reducció del risc d'esdeveniments cardiovasculars majors era independent del colesterol LDL basal, de la presència de diabetis mellitus o de malaltia renal

crònica. A més, afegien que pels pacients amb menys RCV menor i més joves podrien tenir una reducció relativa del risc similar (32). D'altra banda, Hsu et al. (33), van avaluar la ocurrència de dislipèmia després del diagnòstic d'esquizofrènia, així com els factors de risc de mortalitat i factors protectors relacionats. L'estudi retrospectiu va incloure pràcticament 21.000 persones amb esquizofrènia als quals s'havien diagnosticat de dislipèmia. Van constatar que la presència de dislipèmia suposava una mortalitat major i més precoç. Altres factors identificats amb un efecte sinèrgic sobre la mortalitat van ser l'edat i la presència de comorbiditats tals com la diabetis (HR 2,33), la hipertensió arterial (HR 2,29), la cardiopatia isquèmica (HR 2,63) o la malaltia renal (HR 4,17). En canvi, la simvastatina va constituir un factor protector, que permetia reduir un 26% la mortalitat global (HR 0,74) en persones amb esquizofrènia (33). L'indiscutible efecte protector de les estatines en la prevenció i en la progressió de la MCV en persones amb TMS també es va observar en un altre estudi que va incloure una cohort britànica de més de 38.000 persones amb TMS. La prescripció d'estatines a individus amb un RCV alt per sobre del llindar del 10% (estimat a través del model de Framingham o PRIMROSE) va resultar en una reducció del 4-6% en els esdeveniments cardiovasculars primaris i en una reducció del 12-16% en els esdeveniments cardiovasculars secundaris als 10 anys. El cost relativament baix tant en la provisió d'una eina d'identificació (l'algorisme de risc) com d'una intervenció farmacològica (les estatines) en comparació de l'elevat cost dels esdeveniments cardiovasculars significa que la intervenció estalviaria fins a 53.000 lliures per cada 1000 pacients al llarg de 10 anys o que és el mateix 53 lliures per pacient (34).

5.2. Aspectes destacables del disseny de l'estudi i de la intervenció multimodal

El present estudi experimental constitueix un dels pocs exemples publicats d'intervenció multimodal en persones amb esquizofrènia, que presenta peculiaritats respecte la durada, l'espai on es desenvolupa l'activitat, el tipus i freqüència d'intervencions realitzades així com la integració de professionals de diferents disciplines i nivells assistencials.

En primer lloc, es va limitar la durada de la intervenció a 6 mesos, donada la naturalesa exploratòria d'un estudi clínic pilot, destinat a avaluar la viabilitat i recopilar dades preliminars. Això, va permetre una avaluació més concreta dels resultats, proporcionar una visió ràpida dels efectes derivats de la intervenció i una menor inversió de recursos. La limitació a 6 mesos, és una pràctica que es pot observar en estudis similars a aquest; un parell d'exemples els constitueixen els treballs de Daumit et al., (139) i d'Osoborn et al. (138) que en ambdós casos, es va realitzar un tall després del primer semestre per l'avaluació de les dades preliminars.

D'altra banda, es va optar per utilitzar com a punt d'assistència el mateix espai on es va realitzar el seguiment de la malaltia mental, és a dir al Centre de Salut Mental (CSMA). Això, proporcionaria avantatges, en tant que és un entorn conegut pels pacients que freqüenten pel seguiment de la malaltia mental i permet concentrar l'activitat assistencial dins el mateix recinte. Aquest aspecte suposaria minimitzar l'impacte de la fragmentació actual entre l'atenció de la salut física i mental en persones amb esquizofrènia, que com s'ha documentat, pot constituir una barrera física en el cribatge de FRCV i el maneig de la comorbiditat cardiovascular (58,99). Un exemple interessant tant pel model d'intervenció utilitzat com pels resultats obtinguts, el constitueix l'estudi encapçalat per Schwalm et al. (148), el qual va incloure individus no TMS però amb un diagnòstic recent o control inadequat d'hipertensió arterial. Amb l'objectiu de superar els obstacles que podrien influir en el seu maneig, es va realitzar un cribatge i tractament proactius, que va implicar la visita domiciliària als candidats, l'ús de centres o espais públics, la participació de metges de família, familiars i amics, així com la implementació d'algoritmes informàtics basats en les guies actuals per facilitar la presa de decisió. Després de 12 mesos de seguiment, es va observar una millora en el control dels FRCV i en el RCV global (148).

La individualització del pla terapèutic va ser portada a terme per un equip integrat per professionals de diferents disciplines i nivells assistencials, com ara el metge de medicina de família i comunitària, la infermera de salut mental, el metge psiquiatre, el psicòleg i el farmacèutic. Aquest enfocament integral va propiciar una atenció holística i eficaç gràcies a la seva capacitat d'actuar de manera simultània i coordinada i va permetre donar una resposta ràpida i racional als subjectes del grup PRISCA que presentaven un control subòptim d'un o més FRCV. La disponibilitat de professionals amb perfils diferents, va permetre plantejar una intervenció multimodal en la que combinava l'enfoc conductual i el farmacològic. La intervenció conductual, com l'estil de vida saludable incloent la dieta i l'activitat física regular, tot i tenir un efecte modest per si sola (105), podria proporcionar un efecte sinèrgic quan es combina amb el tractament farmacològic. En altres paraules, la combinació d'ambdues intervencions podria millorar l'eficàcia en el control efectiu dels FRCV en pacients complexos, com són els pacients diagnosticats d'esquizofrènia.

Respecte el grau de seguiment de les visites presencials, considerem que va ser satisfactori, amb un total del 83,6% satisfetes respecte les programades. Aquest percentatge indicaria una predisposició adequada pel que fa al control dels FRCV. Els professionals d'infermeria i els entrenadors de salut (de l'anglès *health coach*) freqüentment són els responsables del cribatge, de la recollida de variables i del traspàs d'informació amb el pacient (138–140). En el cas del PRISCA, es va crear un binomi infermera – farmacèutic hospitalari, que el pacient va acceptar i va permetre agilitzar la durada de la visita de vinculació del pacient a l'estudi i del registre de variables de l'estudi. No obstant això, pel que fa a la participació en les sessions de psicoteràpia portades a terme per un psicòleg, tot i que 3 de cada 4 subjectes del grup PRISCA (72,7%) van seguir-les (presencial o per

telèfon), menys de la meitat va assistir presencialment a la intervenció grupal inicial (45,5%). L'estat d'alarma molt probablement va influir-hi. Les dades de participació d'aquest estudi són similars a l'estudi de Torralbas et al. (140), el qual analitza l'efecte d'una intervenció psicoeducativa breu (individual i grupal) que es va focalitzar en promoure hàbits de vida saludables en pacients amb TMS i RCV moderat-alt. Els investigadors van constatar un baix nivell de participació en les sessions educatives, (només un 55% dels participants hi van assistir), que ho van atribuir a la certa reticència o manca de predisposició d'aquest col·lectiu a sotmetre's a controls periòdics i a realitzar canvis en el seu estil de vida (140). D'altra banda, la freqüència de visites a l'estudi PRISCA difereix de l'esquema d'altres estudis. Així, en l'estudi d'Osborn et al. (138) i en l'estudi de Daumit et al. (139), el ritme de visites va ser definitivament superior al de l'estudi PRISCA, els quals realitzaven visites setmanalment durant els primers mesos i posteriorment cada dues setmanes.

Compartir la informació derivada de l'activitat amb altres professionals, tant dins com fora de la nostra institució, és sempre crucial, especialment quan es tracta de pacients amb necessitats complexes com els que pateixen esquizofrènia. En aquest sentit, tots els resultats del cribratge de FRCV i qualsevol altra informació rellevant es documentava en informes accessibles a través de HC3, facilitant a tots els professionals una visió detallada de l'activitat en el control dels FRCV. Durant aquest període, es van generar un total de 97 informes que detallaven els resultats dels dos cribratges de FRCV realitzats (basal i tancament) de pacients inclosos a l'estudi i també informes per a pacients que se'ls va realitzar el cribratge, tot i que van ser exclosos de l'estudi per tenir FRCV adequadament controlats.

5.3. Models alternatius d'estimació del RCV

L'ús d'algorismes generals en l'estimació del RCV en persones amb TMS ha estat molt qüestionat per infravalorar el risc real de MCV. L'estudi de cohorts de Cunninham et al. (118), va determinar el risc real després d'un seguiment de cinc anys i va constatar que aquest era un 60% i 30% superior a l'estimat en dones i homes amb TMS, respectivament (118). En base a aquest argument, el REGICOR, que és un algorisme no específic per persones amb TMS, hauria probablement infravalorat el RCV real dels subjectes del nostre estudi i no s'hauria obtingut una reducció significativa després dels sis mesos. Si aquesta hipotètica infravaloració del risc es confirmés, la intervenció realitzada hagués hagut de ser més intensiva i el control dels FRCV més exigent. Els resultats obtinguts en el nostre estudi amb l'algorisme QRISK3 anirien en la línia postulada, donat que amb aquest algorisme s'obtenia un RCV basal de 10,8% que correspondria un risc moderat, mentre que el REGICOR s'obtenia un RCV basal de 4,5% que correspondria un risc baix. No

obstant, aquestes dades cal analitzar-les amb cautela perquè aquest algorisme no ha estat adaptat ni validat a la població TMS del nostre territori. D'altra banda, la intervenció no va produir un descens significatiu del QRISK3 en cap dels dos grups d'estudi. Això suggereix un efecte insuficient per part de la intervenció multimodal que es va portar a terme o bé que aquesta taula de risc no és prou sensible als canvis produïts en els FRCV, especialment al descens del colesterol. No disposar d'una funció d'estimació adaptada i validada adequadament, consensuada i d'ús sistemàtic a la pràctica clínica diària, d'ajut a l'estratificació del RCV en persones amb esquizofrènia genera confusió en l'avaluació de les intervencions destinades a la reducció del RCV. Unes taules de RCV per població TMS facilitarien determinar l'abast real de les accions que s'emprenen per la reducció del RCV i permetrien una presa de decisions i una implementació més precoç d'aquestes intervencions (17,127).

5.4. Prevalença de FRCV i l'efecte de la intervenció multimodal

En la identificació de FRCV mal controlats es van adoptar els punts de tall recomanats per la semFYC en la versió més actualitzada del PAPPS (aleshores de l'any 2018). El colesterol LDL elevat va ser el FRCV més prevalent de la mostra (84,8%), seguit del tabac amb una taxa de fumadors del 39,1% i el 44,4% dels pacients presentava SMet segons la definició de la NCEP-ATPIII. Només el 21,7% i el 10,9% de la mostra de l'estudi presentava mal control de la hipertensió arterial i de la diabetis mellitus, respectivament. Els paràmetres de SMet més alterats serien la circumferència abdominal, particularment en les dones, i els nivells de triglicèrids. A més l'IMC mitjà de 30 Kg/m², la circumferència abdominal de 108 cm en els homes i de 107 cm en les dones i nivells elevats de LDL colesterol indiquen que la població inclosa en l'estudi té un perfil majoritari on conflueixen l'obesitat, i en particular la obesitat central i l'alteració lipídica. Aquests resultats coincideixen amb els trobats en l'estudi liderat per Vancampfort et al. (41), el qual va concloure que l'obesitat abdominal era la condició més comuna dins el clúster de SMet en amb TMS. Aquesta, es va revelar com el paràmetre més útil per a la predicció de la SMet, mentre que la hipertensió arterial n'era el menys determinant (41). Respecte la hipertensió arterial és un dels FRCV menys determinats en estudis epidemiològics en persones amb esquizofrènia, més discordants i probablement més desconeguts, en el risc a desenvolupar-la (44).

Respecte l'eficàcia de la intervenció sobre els diferents paràmetres estudiats, a part del colesterol (total i LDL) del qual s'ha comentat anteriorment, la circumferència abdominal va ser la única variable que va variar significativament després de la intervenció multimodal. La intervenció va permetre reduir 2 cm que tot i ser una reducció estadísticament significativa la transcendència

clínica és dubtosa. D'altra banda, els nivells de triglicèrids van sofrir un descens de pràcticament 30 mg/dl, tot i no ser significatiu ($p = 0,063$). Malgrat la manca de significació, és un resultat favorable que es podria atribuir a la modificació d'hàbits dietètics i a la simvastatina. Novament, el disseny d'aquest estudi no permet aïllar la contribució de l'ús de l'estatina de la resta de condicionants en la reducció observada pels nivells de triglicèrids. El consum de tabac va ser el segon FRCV més prevalent de la mostra (39%) sobre el qual es va realitzar una intervenció exclusivament conductual, i que no va ser suficient o adequada per reduir la taxa de tabaquisme al final del període de seguiment. L'elevada prevalença de tabaquisme i la forta addicció a la nicotina que s'observa en persones amb esquizofrènia comparativament a poblacions amb altres trastorns mentals i a la de la població general (17,18,149) i la menor taxa d'abandonament del tabac present en l'esquizofrènia en comparació amb els controls fumadors no TMS (72), exigeix plantejar una intervenció més especialitzada, intensiva i persistent.

No es van observar canvis en la qualitat de vida i es desconeix l'impacte que va tenir la pandèmia en el seu resultat, però creiem que en circumstàncies normals aquests haurien estat més favorables. Aquest mateix argument es podria utilitzar en l'anàlisi de la funcionalitat. La situació de pandèmia podria haver influït en aquest resultat, en tant que l'escala valora la dificultat en les relacions interpersonals, en l'oci, en l'autonomia o en el funcionament laboral i cognitiu. D'altra banda, l'anàlisi de la variable principal REGICOR amb les variables sociodemogràfiques com el sexe, el nucli de convivència i el nivell educatiu, no modifica de manera estadísticament significativa la diferència en la seva puntuació entre el pre i post intervenció.

Un parell de mesos més tard d'iniciar el treball de camp es va decretar l'estat d'alarma per la gestió de la crisi sanitària ocasionada per SARS-Cov2 causant de la COVID-19. No es va utilitzar cap mètode de càlcul per avaluar i quantificar l'impacte d'aquesta situació en l'estudi. Tot i així, aquesta circumstància va obligar a cancel·lar visites presencials i extraccions de sang programades i posposar-les per més endavant. Va obligar a canviar rutines, va afavorir el distanciament social i la solitud i a limitar la mobilitat i va tenir impacte a diferents nivells entre els quals l'emocional, el sanitari, el social i l'econòmic. Alguns investigadors suggereixen que durant aquest període en el qual es va veure reduït l'accés a l'atenció de la salut física, va augmentar encara més les desigualtats en l'atenció de la salut física entre les persones amb esquizofrènia i la població general i probablement a eixamplar una diferència que prèviament ja era manifesta (150,151).

5.5. Fortaleses i limitacions

El projecte de recerca portat a terme permet identificar diversos aspectes rellevants. En primer lloc, la viabilitat en l'execució d'un model d'atenció alternatiu en la detecció i maneig de FRCV en persones amb esquizofrènia. L'actuació simultània i coordinada d'un equip de professionals de diferents disciplines i nivells assistencials va possibilitar l'enfoc holístic. En segon lloc, el cribatge de FRCV va permetre identificar d'una manera proactiva persones amb mal control d'aquests que probablement no s'haurien detectat ni intervingut, si més no a curt termini. Val a dir que els participants no s'havien sotmès a una visita de salut almenys els últims sis mesos, contrari a les actuals directrius europees en matèria de prevenció de la MCV, que proposen intensificar el cribatge de FRCV en cada visita, preferiblement entre 2-4 vegades a l'any (10). La identificació i el maneig precoç de FRCV mal controlats constitueix un element cabdal en el retard en la progressió de la MCV i les conseqüències que se'n deriven (17,33,127,130).

Respecte les limitacions de l'estudi, la mida de la mostra (N= 46) podria comprometre els resultats de l'estudi i la seva validesa externa. Del total de pacients potencials, el 47,7% (n= 74) van rebutjar explícitament formar part de l'estudi i tant sols el 29,7% van finalment participar-hi. La dificultat en el reclutament de participants i particularment en l'àmbit de la salut mental és un aspecte limitant i freqüent per l'execució d'un assaig clínic. La major vulnerabilitat, la menor capacitat de decisió o la incertesa respecte els beneficis que s'obtidran són aspectes freqüents que sorgeixen alhora de signar un consentiment informat i formar part d'un estudi científic (152,153). La nostra investigació es va centrar exclusivament en persones amb esquizofrènia com a diagnòstic principal que podria suposar una dificultat afegida, a diferència d'altres estudis que consideren mostres d'individus amb diferents tipus de trastorns mentals (138–140), probablement per la necessitat de disposar d'una mida de mostra més gran (152,153). La situació d'incertesa i preocupació arran de la SARS-Cov2 probablement va agreujar, encara més, aquesta situació. Creiem que els resultats que s'han obtingut en aquest estudi pilot s'haurien de confirmar en estudis amb una mostra major i en unes condicions més favorables. En segon lloc, l'ús de l'algoritme de REGICOR per estimar el RCV en una població de pacients amb esquizofrènia podria ser qüestionat per infravalorar (118) el risc real que presenten aquest grup de persones. Per bé que REGICOR ha estat adequadament adaptat i validat per la població del nostre territori, no és una funció específica per a persones amb TMS. En tercer lloc, l'eficàcia de la intervenció en la reducció del RCV als sis mesos podria haver disminuït si el període de seguiment s'hagués estès més enllà, tal i com es pot observar en algunes de les variables analitzades en la metaanàlisi realitzada per Fernández et al. (135), amb períodes de seguiment als 3, 6 i 12 mesos. El període de seguiment de dos estudis multimodals similars al que s'ha portat a terme i que forma part d'aquesta tesi, va ser més llarg, de 12 mesos en la intervenció PRIMROSE

d'Osborn et al. (138), i de 18 mesos en la intervenció integral de Daumit et al. (139). En cinquè lloc, la intervenció no va aconseguir reduir la taxa de fumadors de tabac. La manca d'eficàcia de la intervenció multimodal en la reducció de la taxa de fumadors de tabac constitueix una debilitat considerant que és un FRCV major responsable aproximadament del 50% de les morts evitables en fumadors del nostre país (103). Inicialment es plantejava una intervenció mixta (conductual i farmacològica), però l'elevada taxa de tabaquisme i addicció a la nicotina dels pacients amb esquizofrènia (71) exigia un abordatge intensiu, específic i persistent (72) adaptat a la situació cognitiva individual (100); aquest fet generava un conflicte alhora de destinar recursos per la limitada possibilitat d'ampliació de les agendes, pel que es va prioritzar el maneig cap a altres FRCV entre els quals la dislipèmia, la diabetis mellitus o la hipertensió arterial. No es va analitzar el consum d'altres tòxics com el cànnabis ni d'alcohol. Respecte el cànnabis constituiria un factor desencadenant de l'esquizofrènia (73) que aquesta, a la vegada, empitjoraria el pronòstic de les malalties com la MCV (19), que justificaria destinar-hi recursos per determinar la prevalença real i dissenyar una intervenció específica. No s'ha mesurat la satisfacció dels professionals que participen en la cura dels pacients inclosos en l'estudi, ni tampoc la satisfacció dels pacients respecte l'estudi.

5.6. Implicacions dels resultats per la pràctica

La intervenció multimodal portada a terme per la millorar els FRCV en persones amb esquizofrènia ha revelat resultats notables que tenen implicacions directes per a la pràctica clínica. L'enfoc holístic, amb la integració de metges de família i comunitària en un equip d'atenció especialitzada de salut mental, no només ha conduït a una millora significativa en el perfil de risc cardiovascular, sinó que també ha identificat àrees de millora necessàries per abordar el tabaquisme, la hipertensió arterial i la diabetis. Aquesta troballa destaca la complexitat de tractar alhora múltiples FRCV així com la necessitat de dissenyar estratègies més específiques i més intenses pel control efectiu.

Els resultats positius de la nostra intervenció confirmen l'èxit en la integració de professionals de diferents disciplines i nivells assistencials, centralitzant l'atenció de la salut física i mental en un únic espai. Per aconseguir amb els objectius establerts per les guies europees de prevenció de la MCV, que preconitzen la sistematització i intensificació del cribratge de FRCV, així com la promoció d'un estil de vida saludable, seria prudent incorporar, de manera estable, metges de família als dispositius de salut mental. La implementació d'aplicacions informàtiques destinades a la monitorització d'aquests, podria simplificar significativament aquest procés. Una altra proposta, potser menys ambiciosa, consistiria en assumir, des dels serveis de salut mental, la responsabilitat

del cribratge de FRCV en persones amb esquizofrènia. A més, es podria establir un canal de derivació preferent cap als centres d'atenció primària de referència, pel maneig i seguiment d'aquests casos. No obstant això, és important assenyalar que el control del tabac pot requerir una estratègia més intensiva i persistent en comparació amb altres FRCV. Aquest enfocament específic hauria de combinar estratègies conductuals i farmacològiques, donada l'elevada prevalença de tabaquisme en aquest col·lectiu i la contribució evident a la morbiditat cardiovascular.

5.7. Implicacions per a la recerca futura

El model d'atenció sanitària actual no és capaç de frenar o almenys alentir la mortalitat prematura que pateixen les persones amb esquizofrènia i la MCV continua essent una de les principals causes de morbiditat d'aquest col·lectiu. La prevenció i el tractament de la MCV s'ha de realitzar el més precoç possible i, al nostre parer, amb un enfocament integral en el qual hi participi un equip de professionals de diferents disciplines i nivells assistencial. Això permet minimitzar les barreres físiques que presenta el nostre sistema sanitari actual i que constitueix una barrera en el cribratge i monitorització de la salut física en persones diagnosticades de TMS. Alhora facilita la comunicació entre professionals i facilita l'adopció d'un pla terapèutic únic que té en compte les preferències del pacient i el corresponsabilitza.

La incorporació de la intel·ligència artificial (IA) en el camp de la salut està guanyant popularitat en els darrers anys (154). La IA pot esdevenir una eina potent que complementi l'atenció mèdica i jugui un paper clau en la prevenció i tractament de la MCV en persones amb TMS. Pels professionals de la salut, la IA podria facilitar la presa de decisions terapèutiques mitjançant algorismes intel·ligents que, d'acord a les comorbiditats mèdiques i/o psiquiàtriques i les guies basades en l'evidència, proposin un pla terapèutic específic i precís. Aquest pla terapèutic s'alimentarà de la informació obtinguda del monitoratge continu de FRCV com la pressió arterial, l'hemoglobina glicada, el pes, entre altres, recollits mitjançant dispositius mòbils de seguiment de la salut. Així mateix, aquest seguiment possibilitarà una vigilància constant dels FRCV i permetrà alertar sobre canvis significatius. D'altra banda, la IA podria participar en l'autocura i enviar recordatoris al pacient per millorar l'adherència al tractament farmacològic, així com proposar consells per mantenir un estil de vida saludable.

El nostre grup de recerca té la intenció, en un futur proper, dissenyar un programa que mitjançant el suport de la IA permeti optimitzar els FRCV i el RCV en persones amb TMS. La idea seria desenvolupar una eina amigable que faciliti la comprensió del RCV per part del pacient i simular

de manera visual la millora del RCV segons els FRCV que aquest decideixi prioritzar. D'aquesta manera, el pacient seria partícip de la seva pròpia decisió i, per tant, corresponsable.

Estem convençuts que la incorporació de la IA permetrà, sense cap mena de dubte, ser més eficaços i eficients en la detecció, control i tractament de FRCV en persones amb TMS que presentin un risc elevat de desenvolupar, patir i morir a causa de la MCV.

6. CONCLUSIONS

Els resultats obtinguts derivats d'aquest treball de recerca han permès concloure el següent:

1. La intervenció multimodal ha estat eficaç en la millora del RCV en persones amb esquizofrènia després de sis mesos, que va permetre reduir pràcticament un 1% el risc cardiovascular.
2. La millora del RCV es pot atribuir principalment a la reducció del nivell de colesterol LDL.
3. La intervenció no ha estat eficaç en la millora dels FRCV com ara la taxa de tabaquisme, el control de la diabetis mellitus o de la hipertensió arterial.
4. La intervenció no ha estat eficaç en la millora de la funcionalitat ni en la qualitat de vida dels participants. Probablement el context excepcional de pandèmia hagi influït en el resultat.
5. Globalment, la intervenció ha permès millorar el control de FRCV en més de la meitat dels individus del grup intervenció.
6. S'observa que 8 de cada 10 participants presentaven una elevació del colesterol LDL, i gairebé 4 de cada 10 individus consumien tabac, essent els dos FRCV més prevalents en tota la mostra.
7. L'estudi ha facilitat la identificació de FRCV mal controlats en persones amb esquizofrènia que no s'havien sotmès a un examen de salut almenys durant el darrers sis mesos per part de l'equip d'atenció primària de referència.
8. La integració de professionals de diferents disciplines i nivells assistencials ha estat possible i ha afavorit l'enfoc holístic i el disseny d'un pla terapèutic individualitzat centrat i adaptat al pacient amb esquizofrènia.

7. REFERÈNCIES

1. Correll CU, Solmi M, Veronese N, Bortolato B, Rosson S, Santonastaso P, et al. Prevalence, incidence and mortality from cardiovascular disease in patients with pooled and specific severe mental illness: a large-scale meta-analysis of 3,211,768 patients and 113,383,368 controls. *World Psychiatry* 2017 Jun 1;16(2):163–80.
2. Hjorthøj C, Stürup AE, McGrath JJ, Nordentoft M. Years of potential life lost and life expectancy in schizophrenia: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Psychiatry* 2017 Apr 1;4(4):295–301.
3. Nordentoft M, Wahlbeck K, Hällgren J, Westman J, Ösby U, Alinaghizadeh H, et al. Excess Mortality, Causes of Death and Life Expectancy in 270,770 Patients with Recent Onset of Mental Disorders in Denmark, Finland and Sweden. *PLoS One* 2013 Jan 30;8(1).
4. Girardi P, Schievano E, Fedeli U, Braggion M, Nuti M, Amaddeo F. Causes of mortality in a large population-based cohort of psychiatric patients in Southern Europe. *J Psychiatr Res* 2021 Apr 1;136:167–72.
5. Westman J, Eriksson S V., Gissler M, Hällgren J, Prieto ML, Bobo W V., et al. Increased cardiovascular mortality in people with schizophrenia: a 24-year national register study. *Epidemiol Psychiatr Sci* 2018 Oct 1;27(5):519–27.
6. Yung NCL, Wong CSM, Chan JKN, Chen EYH, Chang WC. Excess Mortality and Life-Years Lost in People With Schizophrenia and Other Non-affective Psychoses: An 11-Year Population-Based Cohort Study. *Schizophr Bull* 2021 Mar 1;47(2):474–84.
7. Plana-Ripoll O, Pedersen CB, Agerbo E, Holtz Y, Erlangsen A, Canudas-Romo V, et al. A comprehensive analysis of mortality-related health metrics associated with mental disorders: a nationwide, register-based cohort study. *Lancet* 2019 Nov 16;394(10211):1827–35.
8. Olfson M, Gerhard T, Huang C, Crystal S, Stroup TS. Premature mortality among adults with schizophrenia in the United States. *JAMA Psychiatry* 2015 Dec 1;72(12):1172–81.
9. Servei Català de la Salut D de SalutPD de SM i Addiccions, Pla Director de Malalties Cardiovasculars. <https://hdl.handle.net/11351/3879>. 2019. Problemes cardiovasculars i patologia crònica de salut mental i addiccions: anys 2012-2017. Barcelona: Servei Català de la Salut; 2019. (Informes breus; 28/2019).
10. Visseren FLJ, Mach F, Smulders YM, Carballo D, Koskinas KC, Bäck M, et al. 2021 ESC Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. *Eur Heart J* 2021;42(34):3227–337.
11. Amini M, Zayeri F, Salehi M. Trend analysis of cardiovascular disease mortality, incidence, and mortality-to-incidence ratio: results from global burden of disease study 2017. *BMC Public Health* 2021 Dec 1;21(1).
12. Lambert AM, Parretti HM, Pearce E, Price MJ, Riley M, Ryan R, et al. Temporal trends in associations between severe mental illness and risk of cardiovascular disease: A systematic review and meta-analysis. *PLoS Med* 2022 Apr 1;19(4).
13. Hayes JF, Marston L, Walters K, King MB, Osborn DPJ. Mortality gap for people with bipolar disorder and schizophrenia: UK-based cohort study 2000-2014. *British Journal of Psychiatry* 2017 Sep 1;211(3):175–81.

14. Pan YJ, Yeh LL, Chan HY, Chang CK. Excess mortality and shortened life expectancy in people with major mental illnesses in Taiwan. *Epidemiol Psychiatr Sci* 2020;29.
15. Tanskanen A, Tiihonen J, Taipale H. Mortality in schizophrenia: 30-year nationwide follow-up study. *Acta Psychiatr Scand*. 2018 Dec 1;138(6):492–9.
16. Ashworth M. Physical health in severe mental illness. *British Journal of General Practice* 2017;437.
17. Goldfarb M, De Hert M, Detraux J, Di Palo K, Munir H, Music S, et al. Severe Mental Illness and Cardiovascular Disease: JACC State-of-the-Art Review. *J Am Coll Cardiol* 2022 Aug 30;80(9):918–33.
18. Lemogne C, Blacher J, Airagnes G, Hoertel N, Czernichow S, Danchin N, et al. Management of Cardiovascular Health in People with Severe Mental Disorders. *Curr Cardiol Rep* 2021 Feb 1;23(2).
19. Dragioti E, Radua J, Solmi M, Gosling CJ, Oliver D, Lascialfari F, et al. Impact of mental disorders on clinical outcomes of physical diseases: an umbrella review assessing population attributable fraction and generalized impact fraction. *World Psychiatry*. 2023 Feb 1;22(1):86–104.
20. Dickerson F, Origoni A, Rowe K, Katsafanas E, Newman T, Ziemann RS, et al. Risk factors for natural cause mortality in a cohort of 1494 persons with serious mental illness. *Psychiatry Res* 2021 Apr 1;298.
21. Correll CU, Robinson DG, Schooler NR, Brunette MF, Mueser KT, Rosenheck RA, et al. Cardiometabolic risk in patients with first-episode schizophrenia spectrum disorders: baseline results from the RAISE-ETP study. *JAMA Psychiatry* 2014 Dec 1;71(12):1350–63.
22. Bioque M, García-Portilla MP, García-Rizo C, Cabrera B, Lobo A, González-Pinto A, et al. Evolution of metabolic risk factors over a two-year period in a cohort of first episodes of psychosis. *Schizophr Res* 2018 Mar 1;193:188–96.
23. Mitchell AJ, Vancampfort D, Sweers K, Van Winkel R, Yu W, De Hert M. Prevalence of metabolic syndrome and metabolic abnormalities in schizophrenia and related disorders - a systematic review and meta-analysis. *Schizophr Bull* 2013 Mar;39(2):306–18.
24. Vancampfort D, Wampers M, Mitchell AJ, Correll CU, De Herdt A, Probst M, et al. A meta-analysis of cardio-metabolic abnormalities in drug naïve, first-episode and multi-episode patients with schizophrenia versus general population controls. *World Psychiatry*. 2013;12(3):240–50.
25. Afzal M, Siddiqi N, Ahmad B, Afsheen N, Aslam F, Ali A, et al. Prevalence of Overweight and Obesity in People With Severe Mental Illness: Systematic Review and Meta-Analysis. *Front Endocrinol (Lausanne)* 2021 Nov 25;12.
26. Tune JD, Goodwill AG, Sassoon DJ, Mather KJ. Cardiovascular consequences of metabolic syndrome. *Translational Research*. 2017 May 1;183:57–70.
27. Bhaskaran K, dos-Santos-Silva I, Leon DA, Douglas IJ, Smeeth L. Association of BMI with overall and cause-specific mortality: a population-based cohort study of 3·6 million adults in the UK. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2018 Dec 1;6(12):944–53.

28. Álvarez-Castro P, Sangiao-Alvarellos S, Brandón-Sandá I, Cordido F. Funcion endocrina en la obesidad. Vol. 58, *Endocrinología y Nutrición*. 2011. p. 422–32.
29. Vancampfort D, Correll CU, Galling B, Probst M, De Hert M, Ward PB, et al. Diabetes mellitus in people with schizophrenia, bipolar disorder and major depressive disorder: A systematic review and large scale meta-analysis. *World Psychiatry* 2016 Jun 1;15(2):166–74.
30. Toender A, Vestergaard M, Munk-Olsen T, Larsen JT, Kristensen JK, Laursen TM. Risk of diabetic complications and subsequent mortality among individuals with schizophrenia and diabetes - a population-based register study. *Schizophr Res* 2020 Apr 1;218:99–106.
31. Bakkedal C, Persson F, Kriegbaum M, Andersen JS, Grant MK, Mohr GH, et al. Diabetes treatment for persons with severe mental illness: A registry-based cohort study to explore medication treatment differences for persons with type 2 diabetes with and without severe mental illness. *PLoS One* 2023;18(6):e0287017.
32. Wang N, Fulcher J, Abeysuriya N, Park L, Kumar S, Di Tanna GL, et al. Intensive LDL cholesterol-lowering treatment beyond current recommendations for the prevention of major vascular events: a systematic review and meta-analysis of randomised trials including 327 037 participants. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2020 Jan 1;8(1):36–49.
33. Hsu MC, Ouyang WC. Subsequent Dyslipidemia and Factors Associated with Mortality in Schizophrenia: A Population-Based Study in Taiwan. *Healthcare (Basel)* 2021 May 1;9(5).
34. Zomer E, Osborn D, Nazareth I, Blackburn R, Burton A, Haroon S, et al. Effectiveness and cost-effectiveness of a cardiovascular risk prediction algorithm for people with severe mental illness (PRIMROSE). *BMJ Open*. 2017 Sep 1;7(9).
35. Huang MC, Lu ML, Tsai CJ, Chen PY, Chiu CC, Jian DL, et al. Prevalence of metabolic syndrome among patients with schizophrenia or schizoaffective disorder in Taiwan. *Acta Psychiatr Scand* 2009;120(4):274–80.
36. Magnussen C, Ojeda FM, Leong DP, Alegre-Diaz J, Amouyel P, Aviles-Santa L, et al. Global Effect of Modifiable Risk Factors on Cardiovascular Disease and Mortality. *New England Journal of Medicine*. 2023 Oct 5;
37. SPRINT Research Group, Wright JT Jr, Williamson JD, Whelton PK, Snyder JK, Sink KM, et al. A Randomized Trial of Intensive versus Standard Blood-Pressure Control. *New England Journal of Medicine*. 2015 Nov 26;373(22):2103–16.
38. Bresee LC, Majumdar SR, Patten SB, Johnson JA. Prevalence of cardiovascular risk factors and disease in people with schizophrenia: A population-based study. *Schizophr Res*. 2010 Mar;117(1):75–82.
39. Lan YL, Chen TL. Prevalence of High Blood Pressure and its Relationship with Body Weight Factors among Inpatients with Schizophrenia in Taiwan. *Asian Nurs Res (Korean Soc Nurs Sci)* 2012 Mar;6(1):13–8.
40. Pérez-Piñar M, Mathur R, Foguet Q, Ayis S, Robson J, Ayerbe L. Cardiovascular risk factors among patients with schizophrenia, bipolar, depressive, anxiety, and personality disorders. *European Psychiatry*. 2016 May 1;35:8–15.

41. Vancampfort D, Stubbs B, Mitchell AJ, De Hert M, Wampers M, Ward PB, et al. Risk of metabolic syndrome and its components in people with schizophrenia and related psychotic disorders, bipolar disorder and major depressive disorder: A systematic review and meta-analysis. *World Psychiatry*. 2015;14(3):339–47.
42. Castillo-Sánchez M, Fàbregas-Escurriola M, Bergè-Baquero D, Fernández-San Martín M, Boreu QF, Goday-Arno A. Risk of underdiagnosis of hypertension in schizophrenia patients. *Clin Exp Hypertens* 2018 Feb 17;40(2):167–74.
43. Ayerbe L, Forgnone I, Foguet-Boreu Q, González E, Addo J, Ayis S. Disparities in the management of cardiovascular risk factors in patients with psychiatric disorders: A systematic review and meta-analysis. *Psychol Med* 2018 Dec 1;48(16):2693–701.
44. Ayerbe L, Forgnone I, Addo J, Siguero A, Gelati S, Ayis S. Hypertension risk and clinical care in patients with bipolar disorder or schizophrenia; a systematic review and meta-analysis. *J Affect Disord*. 2018 Jan 1;225:665–70.
45. Grundy S, Becker D, Clark L, Cooper R, Denke M, Howard J, et al. 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) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults THE THIRD REPORT OF THE EX-pert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III, or ATP III) constitutes the National. *Journal of American Medical Association* 2001;285(19):2486–97.
46. Fernández Guijarro S, Miguel García C, Pomarol-Clotet E, Egea López EN, Burjales Martí MD, Rigol Cuadra MA. Metabolic Syndrome Screening in People With Severe Mental Illness: Results From Two Spanish Community Mental Health Centers. *J Am Psychiatr Nurses Assoc*. 2020 Mar 1;26(2):162–71.
47. Garrido-Torres N, Ruiz-Veguilla M, Alameda L, Canal-Rivero M, Ruiz MJ, Gómez-Revuelta M, et al. Prevalence of metabolic syndrome and related factors in a large sample of antipsychotic naïve patients with first-episode psychosis: Baseline results from the PAFIP cohort. *Schizophr Res* 2022 Aug 1;246:277–85.
48. Penninx BWJH, Lange SMM. Metabolic syndrome in psychiatric patients: Overview, mechanisms, and implications. *Dialogues Clin Neurosci*. 2018 Mar 1;20(1):63–73.
49. Momen NC, Plana-Ripoll O, Agerbo E, Benros ME, Børghlum AD, Christensen MK, et al. Association between Mental Disorders and Subsequent Medical Conditions. *N Engl J Med* 2020 Apr 30;382(18):1721–31.
50. Morris G, Puri BK, Walker AJ, Maes M, Carvalho AF, Bortolasci CC, et al. Shared pathways for neuroprogression and somatoprogession in neuropsychiatric disorders. *Neurosci Biobehav Rev* 2019 Dec 1;107:862–82.
51. Malan-Müller S, Kilian S, Van Den Heuvel LL, Bardien S, Asmal L, Warnich L, et al. A systematic review of genetic variants associated with metabolic syndrome in patients with schizophrenia. *Schizophr Res*. 2016;170(1):1–17.
52. Dickerson F, Dilmore AH, Godoy-Vitorino F, Nguyen TT, Paulus M, Pinto-Tomas AA, et al. The Microbiome and Mental Health Across the Lifespan. *Curr Top Behav Neurosci* 2023;61:119–40.

53. Malan-Müller S, Kilian S, Van Den Heuvel LL, Bardien S, Asmal L, Warnich L, et al. A systematic review of genetic variants associated with metabolic syndrome in patients with schizophrenia. *Schizophr Res* 2016;170(1):1–17.
54. Kirkpatrick B, Kennedy BK. Accelerated aging in schizophrenia and related disorders: Future research. *Schizophr Res* 2018 Jun 1;196:4–8.
55. Kraepelin E, Barclay RM. *Dementia praecox and paraphrenia*. Huntington, N. Y.: R.E.Krieger Pub. Co.; 1971.
56. Teasdale SB, Ward PB, Samaras K, Firth J, Stubbs B, Tripodi E, et al. Dietary intake of people with severe mental illness: systematic review and meta-analysis. *Br J Psychiatry* 2019 May 1;214(5):251–9.
57. Jakobsen AS, Speyer H, Nørgaard HCB, Karlsen M, Hjorthøj C, Krogh J, et al. Dietary patterns and physical activity in people with schizophrenia and increased waist circumference. *Schizophr Res* 2018 Sep 1;199:109–15.
58. Solmi M, Tiihonen J, Lahteenvuo M, Tanskanen A, Correll CU, Taipale H. Antipsychotics Use Is Associated With Greater Adherence to Cardiometabolic Medications in Patients With Schizophrenia: Results From a Nationwide, Within-subject Design Study. *Schizophr Bull* 2022 Jan 1;48(1):166–75.
59. Aucoin M, Lachance L, Cooley K, Kidd S. Diet and Psychosis: A Scoping Review. *Neuropsychobiology* 2020;79(1):20–42.
60. Kalinowska S, Trzeźniowska-Drukała B, Kłoda K, Safranow K, Misiak B, Cyran A, et al. The Association between Lifestyle Choices and Schizophrenia Symptoms. *J Clin Med* 2021 Jan 1;10(1):1–11.
61. Goh KH, Lim SC. Nutritional psychiatry: The next frontier in mental health treatment. *Ann Acad Med Singap* 2021 May 1;50(5):374–5.
62. Marx W, Moseley G, Berk M, Jacka F. Nutritional psychiatry: the present state of the evidence. *Proc Nutr Soc* 2017 Nov 1;76(4):427–36.
63. Xu X, Shao G, Zhang X, Hu Y, Huang J, Su Y, et al. The efficacy of nutritional supplements for the adjunctive treatment of schizophrenia in adults: A systematic review and network meta-analysis. *Psychiatry Res*. 2022 May 1;311.
64. Departament de Salut. Pla de salut de Catalunya 2021-2025 Barcelona; 2021 Dec. Available from: https://salutweb.gencat.cat/web/_content/_departament/pla-de-salut/pla-de-salut-2021-2025/pla-salut-catalunya-2021-2025.pdf
65. Vancampfort D, Firth J, Schuch FB, Rosenbaum S, Mugisha J, Hallgren M, et al. Sedentary behavior and physical activity levels in people with schizophrenia, bipolar disorder and major depressive disorder: a global systematic review and meta-analysis. *World Psychiatry* 2017 Oct 1;16(3):308–15.
66. Saxena S, Maj M. Physical health of people with severe mental disorders: leave no one behind Vol. 16, *World Psychiatry*. *World Psychiatry*; 2017;16(1):1–2.

67. Firth J, Rosenbaum S, Stubbs B, Gorczynski P, Yung AR, Vancampfort D. Motivating factors and barriers towards exercise in severe mental illness: a systematic review and meta-analysis. *Psychol Med* 2016 Oct 1;46(14):2869–81.
68. Firth J, Stubbs B, Rosenbaum S, Vancampfort D, Malchow B, Schuch F, et al. Aerobic Exercise Improves Cognitive Functioning in People With Schizophrenia: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Schizophr Bull* 2017;43(3):546–56.
69. Ringen PA, Faerden A, Antonsen B, Falk RS, Mamen A, Rognli EB, et al. Cardiometabolic risk factors, physical activity and psychiatric status in patients in long-term psychiatric inpatient departments. *Nord J Psychiatry* 2018 May 19;72(4):296–302.
70. Kelly DL, McMahon RP, Wehring HJ, Liu F, MacKowick KM, Boggs DL, et al. Cigarette smoking and mortality risk in people with schizophrenia. *Schizophr Bull* 2011 Jul;37(4):832–8.
71. Sagud M, Mihaljevic Peles A, Pivac N. Smoking in schizophrenia: Recent findings about an old problem. *Curr Opin Psychiatry*. 2019;32(5):402–8.
72. Zeng LN, Zong QQ, Zhang L, Feng Y, Ng CH, Ungvari GS, et al. Worldwide prevalence of smoking cessation in schizophrenia patients: A meta-analysis of comparative and observational studies. *Asian J Psychiatr* 2020 Dec 1;54.
73. Hjorthøj C, Compton W, Starzer M, Nordholm D, Einstein E, Erlangsen A, et al. Association between cannabis use disorder and schizophrenia stronger in young males than in females. *Psychol Med* 2023 May 4;1–7.
74. Vallée A. Association between cannabis use and ten-year estimated atherosclerotic cardiovascular disease risk in a middle-aged population survey. *Eur J Intern Med* 2023; 111:69-76.
75. Tadesse H, Mirkana Y, Misgana T. Alcohol use disorder and its determinant factors among patients with schizophrenia attending treatment at mental specialized hospital, Addis Ababa, Ethiopia: A cross-sectional study. *SAGE Open Med* 2021;9.
76. Roerecke M. Alcohol's impact on the cardiovascular system. *Nutrients*. 2021 Oct 1;13(10).
77. Drake RE, Luciano AE, Mueser KT, Covell NH, Essock SM, Xie H, et al. Longitudinal Course of Clients With Co-occurring Schizophrenia-Spectrum and Substance Use Disorders in Urban Mental Health Centers: A 7-Year Prospective Study. *Schizophr Bull* 2016 Jan 1;42(1):202–11.
78. Chowdhury R, Khan H, Heydon E, Shroufi A, Fahimi S, Moore C, et al. Adherence to cardiovascular therapy: a meta-analysis of prevalence and clinical consequences. *Eur Heart J* 2013 Oct 7;34(38):2940–8.
79. Leucht S, Tardy M, Komossa K, Heres S, Kissling W, Salanti G, et al. Antipsychotic drugs versus placebo for relapse prevention in schizophrenia: a systematic review and meta-analysis. *Lancet* 2012;379(9831):2063–71.
80. Taipale H, Mehtälä J, Tanskanen A, Tiihonen J. Comparative effectiveness of antipsychotic drugs for rehospitalization in schizophrenia - A nationwide study with 20-year follow-up. *Schizophr Bull*. 2018 Oct 17;44(6):1381–7.

81. Rummel-Kluge C, Komossa K, Schwarz S, Hunger H, Schmid F, Lobos CA, et al. Head-to-head comparisons of metabolic side effects of second generation antipsychotics in the treatment of schizophrenia: a systematic review and meta-analysis. *Schizophr Res* 2010;123(2–3):225–33.
82. Pillinger T, McCutcheon RA, Vano L, Mizuno Y, Arumuham A, Hindley G, et al. Comparative effects of 18 antipsychotics on metabolic function in patients with schizophrenia, predictors of metabolic dysregulation, and association with psychopathology: a systematic review and network meta-analysis. *Lancet Psychiatry* 2020;7(1):64–77.
83. Andreou D, Saetre P, Fors BM, Nilsson BM, Kullberg J, Jönsson EG, et al. Cardiac left ventricular ejection fraction in men and women with schizophrenia on long-term antipsychotic treatment. *Schizophr Res* 2020;218:226–32.
84. Huhn M, Nikolakopoulou A, Schneider-Thoma J, Krause M, Samara M, Peter N, et al. Comparative efficacy and tolerability of 32 oral antipsychotics for the acute treatment of adults with multi-episode schizophrenia: a systematic review and network meta-analysis. *The Lancet*. 2019;394(10202):939–51.
85. Reilly JG, Ayis SA, Ferrier IN, Jones SJ, Thomas SHL. QTc-interval abnormalities and psychotropic drug therapy in psychiatric patients. *Lancet* 2000 Mar 25;355(9209):1048–52.
86. Howell S, Yarovova E, Khwanda A, Rosen SD. Cardiovascular effects of psychotic illnesses and antipsychotic therapy. *Heart* 2019;105(24):1852–9.
87. Lambiase PD, De Bono JP, Schilling RJ, Lowe M, Turley A, Slade A, et al. British Heart Rhythm Society Clinical Practice Guidelines on the Management of Patients Developing QT Prolongation on Antipsychotic Medication. *Arrhythm Electrophysiol Rev* 2019;8(3):161–5.
88. Higgins JM, San C, Lagnado G, Chua D, Mihic T. Incidence and Management of Clozapine-Induced Myocarditis in a Large Tertiary Hospital. *Can J Psychiatry* 2019;64(8):561–7.
89. De Las Cuevas C, Sanz EJ, Ruan CJ, de Leon J. Clozapine-associated myocarditis in the World Health Organization’s pharmacovigilance database: Focus on reports from various countries. *Rev Psiquiatr Salud Ment* 2022;15(4):238–50.
90. Segev A, Iqbal E, McDonagh TA, Casetta C, Oloyede E, Piper S, et al. Clozapine-induced myocarditis: electronic health register analysis of incidence, timing, clinical markers and diagnostic accuracy. *Br J Psychiatry* 2021 Dec 13;219(6):644–51.
91. Hayes JF, Marston L, Walters K, Geddes JR, King M, Osborn DPJ. Adverse Renal, Endocrine, Hepatic, and Metabolic Events during Maintenance Mood Stabilizer Treatment for Bipolar Disorder: A Population-Based Cohort Study. *PLoS Med* 2016;13(8).
92. Cipriani A, Furukawa TA, Salanti G, Chaimani A, Atkinson LZ, Ogawa Y, et al. Comparative efficacy and acceptability of 21 antidepressant drugs for the acute treatment of adults with major depressive disorder: a systematic review and network meta-analysis. *Lancet* 2018 Apr 7;391(10128):1357–66.
93. Correll CU, Detraux J, De Lepeleire J, De Hert M. Effects of antipsychotics, antidepressants and mood stabilizers on risk for physical diseases in people with schizophrenia, depression and bipolar disorder. *World Psychiatry* 2015;14(2):119–36.

94. Carvalho AF, Sharma MS, Brunoni AR, Vieta E, Fava GA. The Safety, Tolerability and Risks Associated with the Use of Newer Generation Antidepressant Drugs: A Critical Review of the Literature. *Psychother Psychosom*. 2016 Aug 1;85(5):270–88.
95. Abosi O, Lopes S, Schmitz S, Fiedorowicz JG. Cardiometabolic effects of psychotropic medications. *Horm Mol Biol Clin Investig* 2018;36(1):1–15.
96. Taipale H, Tanskanen A, Mehtälä J, Vattulainen P, Correll CU, Tiihonen J. 20-year follow-up study of physical morbidity and mortality in relationship to antipsychotic treatment in a nationwide cohort of 62,250 patients with schizophrenia (FIN20). *World Psychiatry*. 2020;19(1):61–8.
97. Correll CU, Solmi M, Croatto G, Schneider LK, Rohani-Montez SC, Fairley L, et al. Mortality in people with schizophrenia: a systematic review and meta-analysis of relative risk and aggravating or attenuating factors. *World Psychiatry* 2022;21(2):248–71.
98. Solmi M, Fiedorowicz J, Poddighe L, Delogu M, Miola A, Høye A, et al. Disparities in Screening and Treatment of Cardiovascular Diseases in Patients With Mental Disorders Across the World: Systematic Review and Meta-Analysis of 47 Observational Studies. *American Journal of Psychiatry* 2021;178(9):793–803.
99. Ali RA, Jalal Z, Paudyal V. Barriers to monitoring and management of cardiovascular and metabolic health of patients prescribed antipsychotic drugs: a systematic review. *BMC Psychiatry* 2020;20(1).
100. Foguet-Boreu Q, Guàrdia Sancho A, Santos Lopez JM, Roura Poch P, Palmarola Ginesta J, Puig-Ribera AM, et al. Association between cognitive impairment and cardiovascular burden in patients with severe mental disorder. *Cogn Neuropsychiatry* 2020;25(1):1–13.
101. Lepage M, Bodnar M, Bowie CR. Neurocognition: Clinical and functional outcomes in schizophrenia. *Canadian Journal of Psychiatry*. 2014;59(1):5–12.
102. Arnett DK, Blumenthal RS, Albert MA, Buroker AB, Goldberger ZD, Hahn EJ, et al. 2019 ACC/AHA Guideline on the Primary Prevention of Cardiovascular Disease: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *Circulation* 2019;140(11):e596–646.
103. Orozco-Beltrán D, Brotons Cuixart C, Banegas Banegas JR, Gil Guillén VF, Cebrián Cuenca AM, Martín Rioboó E, et al. Cardiovascular preventive recommendations. PAPPS 2022 thematic updates. Working groups of the PAPPS. *Aten Primaria*. 2022 Oct 1;54.
104. NICE. Cardiovascular disease: risk assessment and reduction, including lipid modification. Cardiovascular disease: risk assessment and reduction, including lipid modification 2023; Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32200592/>
105. Nielsen RE, Banner J, Jensen SE. Cardiovascular disease in patients with severe mental illness. *Nat Rev Cardiol* 2021;18(2):136–45.
106. Yebyo HG, Zappacosta S, Aschmann HE, Haile SR, Puhan MA. Global variation of risk thresholds for initiating statins for primary prevention of cardiovascular disease: a benefit-harm balance modelling study. *BMC Cardiovasc Disord* 2020 Sep 17;20(1).

107. Hippisley-Cox J, Coupland C, Brindle P. Development and validation of QRISK3 risk prediction algorithms to estimate future risk of cardiovascular disease: Prospective cohort study. *BMJ* 2017 May 23;357.
108. Kannel WB, McGee D, Gordon T. A general cardiovascular risk profile: The Framingham study. *Am J Cardiol.* 1976;38(1):46–51.
109. SCORE2 working group. SCORE2 risk prediction algorithms: new models to estimate 10-year risk of cardiovascular disease in Europe. *Eur Heart J* 2021;42(25):2439–54.
110. SCORE2-OP working group. SCORE2-OP risk prediction algorithms: estimating incident cardiovascular event risk in older persons in four geographical risk regions. *Eur Heart J* 2021;42(25):2455–67.
111. Orozco-Beltrán D, Brotons Cuixart C, Alemán Sánchez JJ, Banegas Banegas JR, Cebrián-Cuenca AM, Gil Guillen VF, et al. Recomendaciones preventivas cardiovasculares. Actualización PAPPS 2020. *Aten Primaria* 2020;52:5–31.
112. Sisó F, Alegre A, Díez B, Colomer B, Misol C, de Catalunya G, et al. Guia breu de lípids i risc cardiovascular Barcelona; 2021. Available from: http://ics.gencat.cat/web/.content/documents/assistencia/gpc/Guia_breu_lipids_i_risc_cardiovascular.pdf
113. Rodríguez T, Rigo F, Mairata S, Garcia B, Escriche L, Fiol F, et al. Riesgo Cardiovascular: Guía de actuación en Atención Primaria. Gerència Atenció Primària de Mallorca. Ib-salut. Balears 2019.
114. Marrugat J, D'Agostino R, Sullivan L, Elosua R, Wilson P, Ordovas J, et al. An adaptation of the Framingham coronary heart disease risk function to European Mediterranean areas. *J Epidemiol Community Health (1978)* 2003;57(8):634–8.
115. Marrugat J, Subirana I, Comín E, Cabezas C, Vila J, Elosua R, et al. Validity of an adaptation of the Framingham cardiovascular risk function: The VERIFICA study. *J Epidemiol Community Health (1978)*. 2007;61(1):40–7.
116. Marrugat J, Subirana I, Ramos R, Vila J, Marín-Ibañez A, Guembe MJ, et al. Derivation and validation of a set of 10-year cardiovascular risk predictive functions in Spain: The FRESCO Study. *Prev Med (Baltim)* 2014;61:66–74.
117. Foguet-Boreu Q, Fernandez San Martin MI, Flores Mateo G, Zabaleta del Olmo E, Ayerbe García-Morzón L, Perez-Piñar López M, et al. Cardiovascular risk assessment in patients with a severe mental illness: a systematic review and meta-analysis. *BMC Psychiatry* 2016;16(1).
118. Cunningham R, Poppe K, Peterson D, Every-Palmer S, Soosay I, Jackson R. Prediction of cardiovascular disease risk among people with severe mental illness: A cohort study. *PLoS One* 2019;14(9).
119. Osborn D, Hardoon S, Omar RZ, Holt RIG, King M, Larsen J, et al. Cardiovascular risk prediction models for people with severe mental illness: results from the prediction and management of cardiovascular risk in people with severe mental illnesses (PRIMROSE) research program. *JAMA Psychiatry* 2015;72(2):143–51.

120. Hippisley-Cox J, Coupland C, Vinogradova Y, Robson J, May M, Brindle P. Derivation and validation of QRISK, a new cardiovascular disease risk score for the United Kingdom: prospective open cohort study. *BMJ* 2007 Jul 21;335(7611):136–41.
121. Duarte Lau F, Giugliano RP. Lipoprotein(a) and its Significance in Cardiovascular Disease: A Review. *JAMA Cardiol.* 2022 Jul 1;7(7):760–9.
122. Fernández-Alvarez V, Linares Sánchez M, López Alvarez F, Suárez Nieto C, Mäkitie AA, Olsen KD, et al. Evaluation of Intima-Media Thickness and Arterial Stiffness as Early Ultrasound Biomarkers of Carotid Artery Atherosclerosis. *Cardiol Ther* 2022;11(2):231–47.
123. Foguet-Boreu Q. Towards a More Advanced Approach to Cardiovascular Risk Factors in Patients with Severe Mental Disorders. Vol. 6, *World J Psychiatry Ment Health Res.* 2023.
124. WHO. WHO guidelines: Management of physical health conditions in adults with severe mental disorders Who. Switzerland: World Health Organization; 2018 .
125. Sáiz Ruiz J, Bobes García J, Vallejo Ruiloba J, Giner Ubago J, García-Portilla González MP, Grupo de Trabajo sobre la Salud Física del Paciente con Esquizofrenia. [Consensus on physical health of patients with schizophrenia from the Spanish Societies of Psychiatry and Biological Psychiatry]. *Actas Esp Psiquiatr.* 2008;36(5):251–64.
126. Saiz-Ruiz J, Saiz-González MD, Alegría AA, Mena E, Luque J, Bobes J. Impacto del Consenso Español sobre la Salud Física del Paciente con Esquizofrenia. *Rev Psiquiatr Salud Ment.* 2010 Oct;3(4):119–27.
127. Liu NH, Daumit GL, Dua T, Aquila R, Charlson F, Cuijpers P, et al. Excess mortality in persons with severe mental disorders: a multilevel intervention framework and priorities for clinical practice, policy and research agendas. *World Psychiatry.* 2017;16(1):30–40.
128. Singh O. Comprehensive Mental Health Action Plan 2013-2030: We must rise to the challenge. *Indian J Psychiatry* 2021;63(5):415–7.
129. Murphy KA, Dalcin A, McGinty EE, Goldsholl S, Heller A, Daumit GL. Applying Care Coordination Principles to Reduce Cardiovascular Disease Risk Factors in People With Serious Mental Illness: A Case Study Approach. *Front Psychiatry* 2021;12.
130. Fitzgerald I, O’Dwyer S, Brooks M, Sahm L, Crowley E, Ní Dhubhlaing C. Worth the Weight? Olanzapine Prescribing in Schizophrenia. A Review of Weight Gain and Other Cardiometabolic Side Effects of Olanzapine. *Front Psychiatry.* 2021 Sep 7;12.
131. Gierisch JM, Nieuwsma JA, Bradford DW, Wilder CM, Mann-Wrobel MC, McBroom AJ, et al. Pharmacologic and behavioral interventions to improve cardiovascular risk factors in adults with serious mental illness: A systematic review and meta-analysis. *Journal of Clinical Psychiatry* 2014;75(5).
132. McGinty EE, Baller J, Azrin ST, Juliano-Bult D, Daumit GL. Interventions to Address Medical Conditions and Health-Risk Behaviors among Persons with Serious Mental Illness: A Comprehensive Review. *Schizophr Bull* 2016;42(1):96–124.
133. Siskind D, Gallagher E, Winckel K, Hollingworth S, Kisely S, Firth J, et al. Does Switching Antipsychotics Ameliorate Weight Gain in Patients With Severe Mental Illness? A Systematic Review and Meta-analysis. *Schizophr Bull* 2021;47(4):948–58.

134. Vancampfort D, Firth J, Correll CU, Solmi M, Siskind D, De Hert M, et al. The impact of pharmacological and non-pharmacological interventions to improve physical health outcomes in people with schizophrenia: a meta-review of meta-analyses of randomized controlled trials. *World Psychiatry* 2019;18(1):53–66.
135. Fernández-San-Martín MI, Martín-López LM, Masa-Font R, Olona-Tabueña N, Roman Y, Martín-Royo J, et al. The effectiveness of lifestyle interventions to reduce cardiovascular risk in patients with severe mental disorders: Meta-analysis of intervention studies. *Community Ment Health J.* 2014 Jan;50(1):81–95.
136. Stroup TS, Byerly MJ, Nasrallah HA, Ray N, Khan AY, Lamberti JS, et al. Effects of switching from olanzapine, quetiapine, and risperidone to aripiprazole on 10-year coronary heart disease risk and metabolic syndrome status: results from a randomized controlled trial. *Schizophr Res* 2013 May;146(1–3):190–5.
137. Jakobsen AS, Speyer H, Nørgaard HCB, Karlsen M, Birk M, Hjørthøj C, et al. Effect of lifestyle coaching versus care coordination versus treatment as usual in people with severe mental illness and overweight: Two-years follow-up of the randomized CHANGE trial. *PLoS One* 2017;12(10).
138. Osborn D, Burton A, Hunter R, Marston L, Atkins L, Barnes T, et al. Clinical and cost-effectiveness of an intervention for reducing cholesterol and cardiovascular risk for people with severe mental illness in English primary care: a cluster randomised controlled trial. *Lancet Psychiatry* 2018;5(2):145–54.
139. Daumit GL, Dalcin AT, Dickerson FB, Miller ER, Evins AE, Cather C, et al. Effect of a Comprehensive Cardiovascular Risk Reduction Intervention in Persons with Serious Mental Illness: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Netw Open* 2020;3(6).
140. Torralbas-Ortega J, Paños-Martínez M, Patró-Moncunill E, Santiago-Barragán AM, Cobo J, Escayola-Maranges AM, et al. Efficacy of a Short Psychoeducational Group Intervention for the Prevention of Cardiovascular Risk in Patients with Severe Mental Disorder: A Randomized Trial. *Journal of Nervous and Mental Disease* 2020;208(3):222–9.
141. Aranceta J, Pérez Rodrigo C, Foz Sala M, Mantilla T, Serra Majem L, Moreno B, et al. [Tables of coronary risk evaluation adapted to the Spanish population: the DORICA study]. *Med Clin (Barc)* 2004;123(18):686–91.
142. Boreu QF, Poch PR, Chia AB, Martín CM, Serra NG, Costa RC. Factores de riesgo cardiovascular, riesgo cardiovascular y calidad de vida en pacientes con trastorno mental severo. *Aten Primaria.* 2013 Mar;45(3):141–8.
143. Osborn D, Burton A, Walters K, Nazareth I, Heinkel S, Atkins L, et al. Evaluating the clinical and cost effectiveness of a behaviour change intervention for lowering cardiovascular disease risk for people with severe mental illnesses in primary care (PRIMROSE study): Study protocol for a cluster randomised controlled trial. *Trials.* 2016;17(1):1–12.
144. Brotons Cuixart C, Alemán Sánchez JJ, Banegas Banegas JR, Fondón León C, Lobos-Bejarano JM, Martín Rioboó E, et al. Recomendaciones preventivas cardiovasculares. Actualización PAPPs 2018. *Aten Primaria* 2018;50(Supl 1):4–28.
145. Arnet I, Abraham I, Messerli M, Hersberger KE. A method for calculating adherence to polypharmacy from dispensing data records. *Int J Clin Pharm.* 2014;36(1):192–201.

146. Ribeiro RA, Sánchez-Moreno J, Martínez-Aran DA, Godelieve Van Riel W, Del Mar C, Roig B, et al. Prueba breve de evaluación del funcionamiento (FAST). *Cibersam*. 2008;25.
147. Badia X, Roset M, Montserrat S, Herdman M, A S. The Spanish version of EuroQol: a description and its applications. *European Quality of Life scale. Med Clin (Barc)*. 1999;112(Suppl 1):79–85.
148. Schwalm JD, McCreedy T, Lopez-Jaramillo P, Yusoff K, Attaran A, Lamelas P, et al. A community-based comprehensive intervention to reduce cardiovascular risk in hypertension (HOPE 4): a cluster-randomised controlled trial. *The Lancet* 2019;394(10205):1231–42.
149. Castillo-Sánchez M, Fàbregas-Escurriola M, Bergè-Baquero D, Fernández-SanMartín M, Goday-Arno A. Screening of cardiovascular risk factors in patients with schizophrenia and patients treated with antipsychotic drugs: are we equally exhaustive as with the general population? *Clin Exp Hypertens* 2017;39(5):441–7.
150. Melamed OC, Hahn MK, Agarwal SM, Taylor VH, Mulsant BH, Selby P. Physical health among people with serious mental illness in the face of COVID-19: Concerns and mitigation strategies. *Gen Hosp Psychiatry* 2020;66:30–3.
151. Roberts R, Johnson C, Hopwood M, Firth J, Jackson K, Sara G, et al. The Potential Impact of a Public Health Approach to Improving the Physical Health of People Living with Mental Illness. *Int J Environ Res Public Health* 2022;19(18).
152. Walters SJ, Dos Anjos Henriques-Cadby IB, Bortolami O, Flight L, Hind D, Jacques RM, et al. Recruitment and retention of participants in randomised controlled trials: A review of trials funded and published by the United Kingdom Health Technology Assessment Programme. *BMJ Open*. 2017 Mar 1;7(3).
153. Liu Y, Pencheon E, Hunter RM, Moncrieff J, Freemantle N. Recruitment and retention strategies in mental health trials – A systematic review. *PLoS One*. 2018 Aug 1;13(8).
154. Graham S, Depp C, Lee EE, Nebeker C, Tu X, Kim HC, et al. Artificial Intelligence for Mental Health and Mental Illnesses: an Overview. *Curr Psychiatry Rep*. 2019 Nov 1;21(11).
155. Pylypchuk R, Wells S, Kerr A, Poppe K, Riddell T, Harwood M, et al. Cardiovascular disease risk prediction equations in 400 000 primary care patients in New Zealand: a derivation and validation study. *The Lancet*. 2018 May 12;391(10133):1897–907.
156. Estruch R, Ros E, Salas-Salvadó J, Covas MI, Corella D, Arós F, et al. Primary Prevention of Cardiovascular Disease with a Mediterranean Diet Supplemented with Extra-Virgin Olive Oil or Nuts. *New England Journal of Medicine*. 2018;378(25):e34.

8. PUBLICACIONES

Article indexat

Riera-Molist N, Assens-Tauste M, Roura-Poch P, Guimerà-Gallent M, Santos-López JM, Serra-Millas M, Frau-Rosselló N, Gallego-Peña E, Foguet-Boreu Q. A Cardiovascular Risk Optimization Program in People With Schizophrenia: A Pilot Randomized Controlled Clinical Trial. J Psychiatr Pract. 2023 Nov 1;29(6):456-468

Comunicació en congressos

Riera-Molist N, Montse Assens-Tauste, Vic University Hospital; Neus Frau-Rosselló, Primary Care Center; Estefania Gallego-Peña, Vic University Hospital; Marta Guimerà-Gallent, Vic University Hospital; Pere Roura-Poch. Multi-Risk Intervention on Cardiovascular Risk Factors in People with Schizophrenia. Uncertain Times, Imperfect Evidence and the Imperative to Act. Nov 2 to 4, 2021 CADTH Symposium. Available on Canadian Journal of Health Technologies 2021 Dec 2021;1 (Suppl 12).

Garcia-Eslava JS, Marzán-Gutiérrez A, Foguet-Boreu Q, Riera-Molist N, Assens Tauste M, Escoté-Llobet S. Determination of cognitive domain involvement in patients diagnosed with schizophrenia and cardiovascular risk factors. 29th European congress of psychiatry, Apr 2021.

OPEN

Research Article

A Cardiovascular Risk Optimization Program in People With Schizophrenia: A Pilot Randomized Controlled Clinical Trial

NÚRIA RIERA-MOLIST, PharmD
MONTSE ASSENS-TAUSTE, RN
PERE ROURA-POCH, MD, MPH
MARTA GUIMERÀ-GALLEN, PsyD
JOSEP MANEL SANTOS-LÓPEZ, PsyD, PhD
MONTSE SERRA-MILLAS, MD, PhD
NEUS FRAU-ROSSELLÓ, MD
ESTEFANIA GALLEGO-PEÑA, MD
QUINTÍ FOGUET-BOREU, MD, PhD

Background: Cardiovascular disease is one of the leading causes of premature death in people with schizophrenia. Some modifiable factors that have been implicated include unhealthy lifestyle, medication side effects, and physical comorbidities. The goal of this study was to assess the efficacy of a 6-month, multifactorial cardiovascular risk intervention to reduce cardiovascular risk (CVR) in people with schizophrenia.

Methods: We conducted a 2-arm, parallel, randomized clinical trial in a regional mental health center. Participants with at least 1 poorly controlled cardiovascular risk factor

(CVRF) (hypertension, diabetes mellitus, hypercholesterolemia, or tobacco smoking) were randomly assigned to the intervention group or to a control group. The subjects in the intervention group received a patient-centered approach that included promoting a healthy lifestyle, pharmacological management of CVRFs, psychotropic drug optimization, and motivational follow-up [Programa d'optimització del RISC Cardiovascular (PRISCA)]. The main outcome was change in CVR as assessed using the Framingham-REGICOR function, after 6 months compared with the baseline in both groups.

RIERA-MOLIST: Department of Pharmacy, Vic University Hospital, Faculty of Medicine, University of Vic–Central University of Catalonia, and Multidisciplinary Inflammation Research Group (MIRG), Institute for Research and Innovation in Life and Health Sciences in Central Catalonia (IRIS-CC), Barcelona, Spain; ASSENS-TAUSTE: Vic University Hospital, Vic, Barcelona, Spain; ROURA-POCH: Department of Clinical Epidemiology and Research, Vic University Hospital, Faculty of Medicine, University of Vic–Central University of Catalonia, and Multidisciplinary Inflammation Research Group (MIRG), Institute for Research and Innovation in Life and Health Sciences in Central Catalonia (IRIS-CC), Vic, Barcelona, Spain; GUIMERÀ-GALLEN: General Health Psychologist and Technician of Occupational Risk Prevention, University of Vic–Central University of Catalonia, Vic, Barcelona, Spain; SANTOS-LÓPEZ: Department of Psychiatry, Vic University Hospital, Faculty of Medicine, University of Vic–Central University of Catalonia, and Innovation in Mental Health and Social Welfare (ISaMBeS), University of Vic–Central University of Catalonia, Vic, Barcelona, Spain; SERRA-MILLAS and FOGUET-BOREU: Department of Psychiatry, Vic University Hospital, Faculty of Medicine, University of Vic–Central University of Catalonia, and Multidisciplinary Inflammation Research Group (MIRG), Institute for Research and Innovation in Life and Health Sciences in Central Catalonia (IRIS-CC), Vic, Barcelona, Spain; FRAU-ROSSELLÓ and GALLEGO-PEÑA: Family and Community Medical Doctors, Primary Care Center of Santa Eugènia de Berga. Catalan Health Institute, Santa Eugènia de Berga, Barcelona, Spain

Copyright © 2023 The Author(s). Published by Wolters Kluwer Health, Inc. This is an open access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution-Non Commercial-No Derivatives License 4.0 (CCBY-NC-ND), where it is permissible to download and share the work provided it is properly cited. The work cannot be changed in any way or used commercially without permission from the journal.

Please send correspondence to: Núria Riera-Molist, PharmD, Hospital Pharmacist, Vic, Consorci Hospitalari de Vic, 1 Francesc Pla “El vigatà”, Vic, Barcelona 08500, Spain (e-mail: nrriera@chv.cat).

ACKNOWLEDGMENT: The authors thank all of the health professionals involved in this study. Special thanks to Dr J. Marrugat and Mr. I. Subirana, both from the Institut Hospital del Mar d'Investigacions Mèdiques (IMIM), Parc de Recerca Biomèdica, Barcelona, for their kind help in REGICOR function. They also thank Dr R. Elosua for his scientific contribution to the research project. Thanks to Dr P. Marshall for revising the manuscript. Finally, the authors are grateful to the Acadèmia de Ciències Mèdiques i de la Salut de Catalunya i de Balears for promoting research in health sciences and to the Consultori Bayés for the support of doctoral students.

The authors declare no conflicts of interests.

DOI: 10.1097/PRA.0000000000000743

CARDIOVASCULAR RISK PROGRAM FOR SCHIZOPHRENIA

Results: Forty-six participants were randomly assigned to the PRISCA group (n = 23) or the control group (n = 23). The most prevalent CVRFs at baseline were hypercholesterolemia (84.8%) and tobacco smoking (39.1%). The PRISCA group showed a significant reduction in the REGICOR score (−0.96%; 95% CI: −1.60 to −0.32, $P = 0.011$) after 6 months (relative risk reduction of 20.9%), with no significant changes in the control group (0.21%; 95% CI: −0.47 to 0.89, $P = 0.706$). In the PRISCA group, low-density lipoprotein cholesterol also decreased significantly (−27.14 mg/dL; 95% CI: −46.28 to −8.00, $P = 0.008$).

Conclusion: A patient-centered, multifactorial cardiovascular risk intervention improved CVR in people with schizophrenia after 6 months, which was achieved mainly by improving the lipid profile.

(*Journal of Psychiatric Practice* 2023;29;456–468)

KEY WORDS: schizophrenia, severe mental disorder, cardiovascular disease, cardiovascular risk, Framingham-REGICOR, cardiovascular risk factors, physical health, multifactorial intervention, patient-centered intervention

People with schizophrenia have higher premature mortality with a life expectancy of 15 to 20 years less than the general population,^{1,2} and the mortality gap does not seem to be narrowing over time.^{3,4} Although suicides and other unnatural causes are higher in this group, premature mortality is mainly attributed to preventable physical diseases and medical conditions, especially cardiovascular disease (CVD).^{1,2,5} One-third of all natural deaths occurring in people with schizophrenia are attributed to CVD.⁶

Several factors could be implicated in the etiology of CVD in schizophrenia: the disorder itself (which probably has a genetic basis), the side effects of medications, particularly antipsychotics, unhealthy lifestyle and risky behaviors, and poor primary and secondary prevention of CVD.^{7–15} Compared with the general population, people with schizophrenia are more likely to be overweight and to have diabetes mellitus, dyslipidemia, and metabolic syndrome.^{16–20}

A wealth of information is available on treating the physical comorbidities of people with severe mental disorders and how to deal with medication side effects.^{9,21–24} Likewise, many behavioral and pharmacological interventions to improve cardiovascular risk factors (CVRFs) are available. However, despite favorable results for some variables, such as weight loss, improvement in glucose and lipid levels, and smoking cessation, an impact on overall cardiovascular risk (CVR) has not been reported.^{25–27} Evidence concerning multimodal interventions for CVD management is scarce.²⁸ In a study carried out in England by Osborn et al²⁹ that focused on improving cholesterol levels and CVR through promoting a healthy lifestyle and behavior and adherence to medication, no significant differences were observed between the groups after 12 months. In another multifaceted intervention conducted in Maryland by Daumit et al,³⁰ with an intervention that included behavioral counseling, care coordination, and care management, the CVR score was significantly reduced after 18 months. A third research study carried out in Catalonia by Torralbas-Ortega et al³¹ aimed at promoting healthy habits and improving CVR through a short psychoeducational intervention found no significant improvements in the different variables studied after 1 year.

In this article, we describe a pilot clinical trial of a patient-centered multifactorial intervention aimed at improving CVR in people with schizophrenia.

METHODS

Study Design and Participants

We designed a 2-arm, parallel, randomized clinical trial at the Osona Mental Health Center belonging to the public health system in the province of Barcelona (Catalonia), which has a population of 163,702 inhabitants (according to the 2019 census). We included adults 18 years of age and older who had previously been diagnosed with schizophrenia by a psychiatrist according to the International Classification of Diseases (ICD-10), who had not had any health check-ups by the primary care team in the preceding 6 months, and who had at least 1 of the following poorly

CARDIOVASCULAR RISK PROGRAM FOR SCHIZOPHRENIA

controlled CVRFs: hypertension, diabetes mellitus, hypercholesterolemia, and tobacco smoking. Target goals and pharmacological management were established for each CVRF according to the 2018 Program of Preventive Activities and Health Promotion of the Spanish Society of Family and Community Medicine (Table 1).³² We excluded people who were institutionalized, had suffered a recent psychiatric relapse (within 3 months before the intervention) with or without hospitalization, were diagnosed with intellectual disabilities or cognitive impairment, had an active substance use disorder or were in a methadone maintenance program, had a previous CVD (including heart failure, peripheral arterial disease, coronary artery disease, or stroke), or had a serious comorbid condition that limited life expectancy.

The recruitment period began in January 2020 and ended in October 2020. The study was stopped between March and May 2020 (both inclusive) due to the COVID-19 pandemic. The follow-up period was 6 months for all subjects.

Variables and Instruments

We collected data on sociodemographic, clinical, laboratory, and anthropometric variables (weight was measured in light clothing and without shoes), current tobacco smoking (self-reported), current psychopharmacological treatment and adherence according to the electronic dispensing register. Adherence was calculated by the proportion of days covered, which is the proportion of days a patient has medication available over 6 months from dispensing data records, considering an optimal value of at least 0.8.³³ The prevalence of metabolic syndrome was calculated for each patient at baseline, defined as the presence of at least 3 of the following abnormal components: blood pressure (BP) > 130/85 mm Hg, triglycerides > 150 mg/dL, glycemia > 100 mg/dL, HDL cholesterol <40 mg/dL for men and <50 mg/dL for women, and waist circumference > 94.5 cm for men and > 89.5 cm for women. Subjects who were receiving pharmacological treatment for hypertension, dyslipidemia, or

TABLE 1. Target Goals and Pharmacological Management for CVRFs

CVRF	Target goals	Pharmacological management
Hypertension	SBP <140 mm Hg and DBP <90 mm Hg High BP was also identified: a device was offered to measure BP at home	ACEi and ARBs constitute the first line of treatment Another antihypertensive was added if BP target was not met
Diabetes mellitus	Hb1Ac <7% (7%-8% for people over 60 y of age). Prediabetes was also detected if fasting glucose was 100-125 mg/dL and HbA1c \geq 6.5%	Metformin constitutes the first line of treatment Another anti-diabetic was added if glycaemic target was not met
Hypercholesterolemia	LDL cholesterol according to CVR: Very high: LDL <70 mg/dL High: LDL <100 mg/dL Moderate/low: LDL <115 mg/dL	Statins constitute the first line of treatment Consider fibrates or ezetimibe if statins contraindicated
Tobacco smoking	Smoking cessation	Nicotine replacement therapy, bupropion, or varenicline

*Target goals and pharmacological management proposed by the Spanish Society of Family and Community Medicine.*³²
ACEi indicates angiotensin-converting enzyme inhibitors; ARBs, angiotensin II receptor blockers; BP, blood pressure; CVR, cardiovascular risk; CVRF, cardiovascular risk factors; DBP, diastolic blood pressure; HbA1c, glycated hemoglobin; HDL, high-density lipoprotein; LDL, low-density lipoprotein; SBP, systolic blood pressure.

CARDIOVASCULAR RISK PROGRAM FOR SCHIZOPHRENIA

impaired glucose tolerance/diabetes mellitus were considered to have the respective risk factor.³⁴

The study assessed functionality, quality of life, and CVR with the instruments described below.

Functionality

Functionality was evaluated using the Functioning Assessment Short Test (FAST), which is a brief interview designed to be administered by a trained clinician. It consists of 24 items that are grouped into 6 areas: autonomy, work performance, cognitive functioning, finances, interpersonal relationships, and leisure. Each item is scored on a 4-point scale ranging from 0 (no difficulty) to 3 (high difficulty). Total scores are obtained by adding the scores for each item and range from 0 to 72 points. There are no cut-off points, and the higher the value, the greater the difficulty. In this study, we used the Spanish version of this instrument,³⁵ which has recently been validated for its application in patients with schizophrenia, with good psychometric properties in terms of reliability and validity.³⁶

Quality of Life

Quality of life was measured using the EuroQoL-5D Health Questionnaire (EQ-5D), which is a generic instrument in which subjects assess their state of health in 5 dimensions: mobility, personal care, daily activities, pain/discomfort, and anxiety/depression. The second part consists of a visual analogy scale represented by a vertical line of 20 cm in length graded from 0 (worst health state) to 100 (best health state). We used the Spanish version of this instrument (authorization registration number 39571).³⁷

CVR

CVR was estimated using the following 2 instruments.

The Framingham algorithm, which was calibrated for the Catalan population (Registre Gironí del Cor, Girona Heart Registry version 3.0, Framingham-REGICOR), estimates the 10-year probability of having a coronary event (eg, angina or myocardial infarction whether fatal or not) in adults 35 to 74 years of age. The risk is considered low if the score is <5%, moderate if the score is 5 to 9.9%, high if the score is 10% to 14.9%, and very high if the score is ≥ 15%.³⁸⁻⁴⁰

The QRISK3 algorithm, version 2018.0, estimates the 10-year probability of having a coronary event (heart attack or stroke) in adults 25 to 84 years of age. It includes specific parameters (eg, second-generation atypical antipsychotic use, diagnosis of a severe mental disorder) and the classical factors included in the Framingham tables. The risk is considered low if the score is <10%, moderate if the score is 10% to 20%, and high if the score is > 20%.⁴¹

Procedure and Visits

All subjects attended 3 face-to-face visits, which were carried out by a hospital pharmacist (PhD student) and a mental health nurse. Appointments took place in the outpatient consultation room with access to the institution's medical history, the shared medical history of Catalonia, and electronic medication administration records.

First Visit (Recruitment and Screening)

Written informed consent was obtained from all subjects, and the sociodemographic and physical variables were recorded. A blood test was scheduled, to be carried out at the hospital or at the primary care center (according to the subject's preference).

If at least 1 poorly controlled CVRF was detected (hypertension, diabetes mellitus, hypercholesterolemia, or tobacco smoking, according to the target goals), the subject was randomized and assigned to the intervention group [Programa d'optimització del RISC Cardiovascular (in Catalan) (PRISCA) group] or to the control group (treatment-as-usual), using a computer-generated random sequence. Subjects whose CVRFs were well controlled were informed and excluded from the follow-up.

Second Visit (Baseline)

This visit took place less than a month after the first visit for all subjects.

- PRISCA group: participants from the intervention group received a patient-centered, multifactorial cardiovascular risk program according to the therapeutic plan designed for each subject by a multidisciplinary team of health professionals (2 family and community medical doctors, a mental health nurse, a clinical psychiatrist, a psychologist, and a hospital pharmacist). This group identified the CVRF to be improved

CARDIOVASCULAR RISK PROGRAM FOR SCHIZOPHRENIA

(according to the target goals in Table 1) and proposed a patient-centered approach that might include different types of interventions. The initial management of the CVRFs was non-pharmacological. Pharmacological treatment was added or optimized if the nonpharmacological measures failed (ie, repeatedly obtaining poorly controlled CVRFs according to the cut-off points listed in Table 1, despite the implementation of hygienic-dietary measures) or if pharmacological treatment (eg, statins, antihypertensives or hypoglycemics) needed to be implemented early in the course of treatment in subjects with a high level of CVR. Any medication that was added to the therapeutic plan required an analysis of relevant interactions with current medication and medical and psychiatric comorbidities and monitoring for side effects and tolerance. The potential interventions that could be implemented are described below.

- (a) Lifestyle interventions and behavioral counseling: promoting a healthy diet; promoting individualized regular daily physical activity; encouraging participants to quit smoking and report harmful effects, and offering strategies to beat their nicotine addiction.
- (b) Medication: this was prescribed/optimized for poorly controlled CVRFs (hypertension, diabetes mellitus, hypercholesterolemia, and smoking tobacco) (Table 1), by the family and community physician.
- (c) Optimization of psychotropic drugs: simplification of the pharmacological treatment, dose optimization, or switching to another drug with a better metabolic profile, with medication prescribed by the psychiatrist based on consensus with the patient's referring psychiatrist.
- (d) Monthly motivational intervention: this was carried out by the psychologist to improve adherence, to follow up on any side effects of medication, and to provide positive reinforcement to adhere to the therapeutic plan. The first session took place in a group, while the following sessions were individual (face-to-face or by telephone).
- Control group: participants from the control group were informed about the results of the screening and they were referred to treatment-as-usual by the primary care team.

Final Visit (Closing)

All participants in both the PRISCA and control groups were scheduled to attend a third visit 6 months after the baseline visit during which a number of physical, clinical, and analytical parameters were assessed.

All the information gathered at each visit was recorded in the patient's medical history and shared with specialized and primary care professionals.

Outcomes

The main outcome was an assessment of the efficacy of the multifactorial intervention to improve the CVR score in people with schizophrenia, calculated as the change in CVR score at 6 months compared with the baseline score, using the Framingham-REGICOR function, in each of the study groups. We also calculated change compared with baseline in the secondary variables listed above at 6 months.

Statistical Analysis

A descriptive analysis of the data was carried out with the measures of central tendency (mean) and dispersion (SD) or mean and 95% CI for quantitative variables. Qualitative or categorical variables were described by absolute frequencies and percentages. The analysis was conducted using intention-to-treat principles. Bivariate analyses were performed according to a normal distribution of quantitative variables; the normality of the test was studied using the Kolmogorov-Smirnoff goodness adjustment test, and the quantitative variables were compared using the Student *t* test if the distribution was normal or the Mann-Whitney *U* test if it was not. The χ^2 test was used to compare the qualitative variables. The level of statistical significance used for the hypothesis tests was 5%. The analysis was performed using the IBM SPSS Statistics program for Windows, version 26.

RESULTS

Of the 208 potentially eligible patients who were assessed, 70 were invited to participate in the study. Fifty-nine patients were screened for CVRFs, 46 of whom (22.1% of the potentially eligible patients) had at least 1 poorly controlled CVRF and

CARDIOVASCULAR RISK PROGRAM FOR SCHIZOPHRENIA

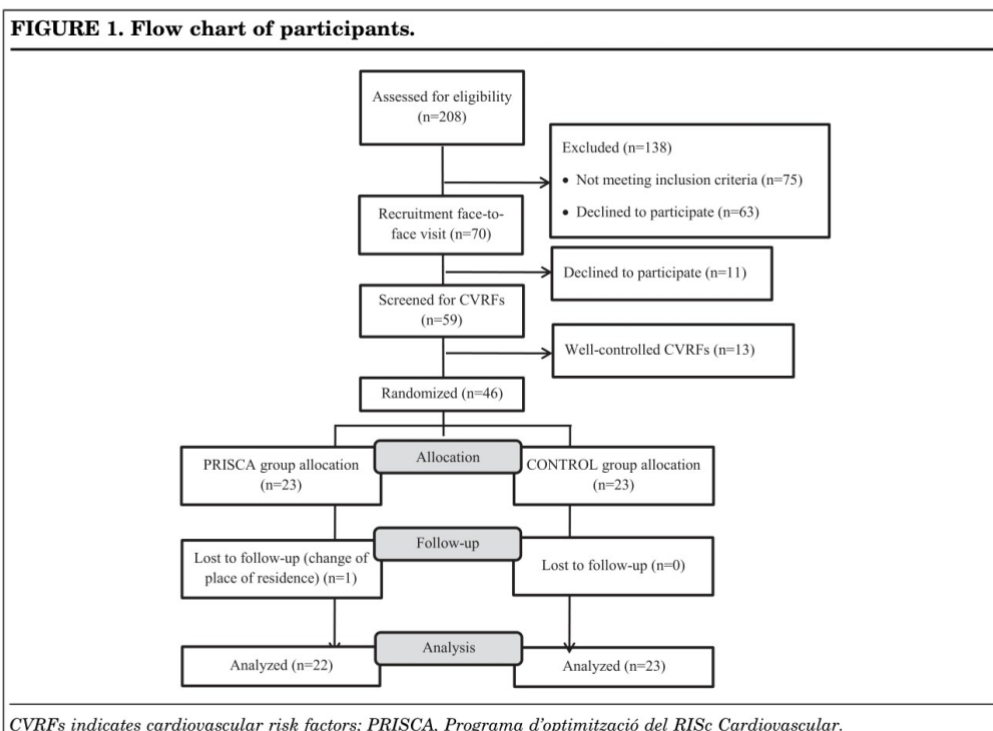
were included in the study and randomly assigned to the PRISCA group (n = 23) or the control group (n = 23). Figure 1 shows the CONSORT flow chart⁴² of participants. The mean age of the participants was 52.6 years (SD 11.1 y), 56.5% were men, with a mean body mass index of 30.8 kg/m² (SD 5.0) and a mean REGICOR score of 4.5% (SD 3.2%). Hypercholesterolemia followed by tobacco smoking were the most prevalent poorly controlled CVRFs in the sample, and 93.5% of the participants were being treated with atypical antipsychotics, with over half receiving clozapine or olanzapine. The baseline characteristics of the participants are shown in Table 2.

All of the subjects included in the PRISCA group (n = 22) received information about promoting healthy lifestyles and behaviors. Specific medication for CVRFs (eg, antihypertensives, antidiabetic medications, or statins) was initiated or optimized in 72.7% (n = 16) of the subjects, and psychotropic

treatment was optimized in 13.6% (n = 3) of the patients. Of the 22 subjects included in the PRISCA group, 72.7% (n = 16) of the participants completed the motivational intervention, with a mean of 4.7 (0.9) sessions attended during the follow-up period. During the follow-up period, 56.5% of the participants in the control group and 47.8% in the intervention group ($P = 0.555$), had visits with their primary care team, with a mean of 1.17 (1.47) and 0.52 (0.59) visits, respectively ($P = 0.058$). None of the participants suffered any cardiovascular event during the study.

At the 6-month assessment, a statistically significant reduction in Framingham-REGICOR score (-0.96% ; 95% CI: -1.60 to -0.32 , $P = 0.011$), which was equivalent to a relative risk reduction of 20.9%, was observed in the PRISCA group. Significant reductions in total cholesterol (-30.27 mg/dL; 95% CI: -51.78 to -8.77 , $P = 0.008$) and low-density lipoprotein (LDL) cholesterol (-27.14 mg/dL; 95%

FIGURE 1. Flow chart of participants.



CARDIOVASCULAR RISK PROGRAM FOR SCHIZOPHRENIA

TABLE 2. Baseline Characteristics of the Participants

	<i>Total (N = 46)</i>	<i>PRISCA group (n = 23)</i>	<i>Control group (n = 23)</i>	<i>P</i>
Age, mean (SD), y	52.6 (11.1)	50.2 (11.3)	55.0 (10.7)	0.182
Male, %	56.5	52.2	60.9	0.337
Cohabitation, %				
Own family	28.3	30.4	26.1	0.780
Parents	50.0	43.5	56.5	
Alone	17.4	21.7	13.0	
In a group	4.3	4.3	4.4	
Level of education, %				
None or primary	54.4	43.4	65.2	0.319
Secondary	15.2	17.4	13.0	
After 16 y of age	30.4	39.1	21.8	
Duration of schizophrenia, mean (SD), y	20.4 (11.1)	18.2 (10.9)	22.6 (11.0)	0.199
No. previous hospitalizations, mean (SD)	1.7 (1.7)	1.6 (1.0)	1.8 (2.2)	0.594
Physical measures, mean (SD)				
SBP, mm Hg	122.5 (15.5)	120.5 (14.6)	124.5 (16.4)	0.330
DBP, mm Hg	81.5 (9.7)	81.6 (8.8)	81.4 (10.7)	0.144
BMI, kg/m ²	30.8 (5.0)	29.6 (3.9)	32.0 (5.7)	0.096
Waist circumference, cm	107.8 (11.2)	106.1 (10.4)	109.6 (12.0)	0.656
Laboratory measures, mean (SD)				
Glycemia, mg/dL	104.9 (32.7)	98.3 (14.6)	113.4 (45.0)	0.391
HbA1c, %	5.9 (1.6)	5.7 (0.7)	6.2 (2.2)	0.055
Total cholesterol, mg/dL	222.2 (32.5)	222.9 (32.4)	221.6 (33.2)	0.941
LDL cholesterol, mg/dL	137.9 (30.1)	135.6 (31.4)	140.1 (29.3)	0.586
HDL cholesterol, mg/dL	51.4 (13.9)	51.6 (13.3)	51.2 (17.8)	0.476
Triglycerides, mg/dL	177.4 (103.3)	178.7 (73.9)	176.0 (127.9)	0.344
GF, mL/min	81.2 (13.7)	83.0 (12.6)	79.4 (14.8)	0.567
CVR, mean (SD), %				
REGICOR*	4.5 (3.2)	4.5 (3.6)	4.5 (2.8)	0.457
QRISK3	10.8 (8.8)	8.7 (8.5)	12.9 (8.7)	0.921
Patients with MetS, %	44.4	39.1	50.0	0.333
Criteria for enrollment in the study, %				
Hypertension/High BP	21.7	17.4	26.1	0.361
DM/prediabetes	10.9	8.7	13.0	0.500
Hypercholesterolemia	84.8	82.6	87.0	0.500
Tobacco smoking	39.1	39.1	39.1	0.618
Psychotropic medication, † %				
Any atypical antipsychotic (oral or LAI)	93.5	95.7	91.3	0.600
Clozapine or olanzapine	58.7	65.2	52.2	0.275
Mood stabilizers	8.7	17.4	0.0	0.054
Antidepressants	32.6	39.1	26.1	0.265
Functionality, FAST, mean (SD)	16.3 (10.8)	13.2 (10.5)	19.4 (10.5)	0.051
Quality of life, VAS, mean (SD)	68.1 (15.1)	71.4 (15.2)	64.7 (14.5)	0.168

*People between 35 and 74 years of age in PRISCA (n = 19) and control (n = 20) groups.
†Only medication with a proportion of days covered (PDC) of at least 0.8 were considered.
BMI indicates body mass index; BP, blood pressure; CVR, cardiovascular risk; DBP, diastolic blood pressure; DM, diabetes mellitus; FAST, functioning assessment short test (functionality); GF, glomerular filtrate; HbA1c, glycated hemoglobin; HDL, high-density lipoprotein; LAI, long-acting injectable; LDL, low-density lipoprotein; MetS, metabolic syndrome; QRISK3,⁴¹ QRISK3 cardiovascular risk algorithm; REGICOR,³⁸ REgistre GIroni del COR Framingham algorithm; SBP, systolic blood pressure; VAS, visual analogy scale (quality of life); SD, standard deviation.

Downloaded from http://journals.lww.com/psycpractice by BHDMSFPHK on 11/10/2023

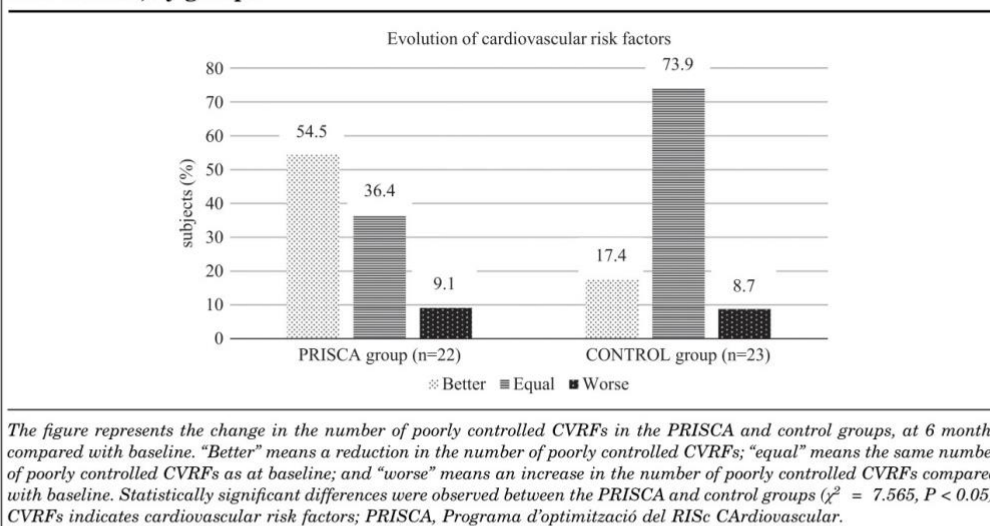
TABLE 3. Outcomes at 6 Months

	PRISCA group			Control group		
	Baseline	Change at 6 mo from baseline	P	Baseline	Change at 6 mo from baseline	P
REGICOR (%)*	4.60 (3.57)	-0.96 (-1.60 to -0.32)	0.011	4.46 (2.83)	0.21 (-0.47 to 0.89)	0.706
QRISK3 (%)	8.84 (8.68)	-0.58 (-1.41 to 0.25)	0.159	12.90 (8.65)	-0.22 (-1.00 to 0.56)	0.569
SBP (mm Hg)	121.41 (14.31)	1.36 (-4.07 to 6.80)	0.607	124.52 (16.36)	1.00 (-3.35 to 5.35)	0.638
DBP (mm Hg)	82.00 (8.80)	-0.96 (-4.45 to 2.54)	0.576	81.35 (10.65)	1.44 (-1.47 to 4.34)	0.318
BMI (kg/m ²)	29.61 (3.89)	-0.08 (-0.79 to 0.62)	0.808	32.02 (5.65)	-0.38 (-1.03 to 0.26)	0.233
Waist circumference (cm)	105.81 (9.99)	-2.17 (-4.14 to -0.20)	0.033	109.86 (12.24)	-0.14 (-1.62 to 1.33)	0.842
Glycemia (mg/dL)	97.81 (15.14)	7.43 (-0.02 to 14.87)	0.050	113.38 (45.00)	-3.19 (-23.13 to 16.75)	0.742
HbA1c (%)	5.70 (0.70)	-0.05 (-0.32 to 0.22)	0.689	6.19 (2.16)	-0.45 (-1.18 to 0.29)	0.222
Total cholesterol (mg/dL)	220.64 (31.24)	-30.27 (-51.78 to -8.77)	0.008	221.57 (33.20)	0.83 (-12.33 to 13.98)	0.898
LDL cholesterol (mg/dL)	134.55 (31.73)	-27.14 (-46.28 to -8.00)	0.008	140.13 (29.29)	-4.74 (-15.47 to 5.99)	0.369
HDL cholesterol (mg/dL)	49.59 (9.34)	2.77 (-0.79 to 6.33)	0.120	51.22 (14.78)	2.83 (-0.24 to 5.89)	0.069
Triglycerides (mg/dL)	182.95 (72.74)	-29.55 (-60.87 to 1.78)	0.063	175.96 (127.91)	52.96 (8.88 to 97.03)	0.021
GF (mL/min)	81.86 (12.49)	3.52 (-2.31 to 9.36)	0.222	79.39 (14.75)	4.70 (-0.054 to 9.48)	0.054
FAST (functionality)	13.23 (10.51)	-2.05 (-4.31 to 0.21)	0.073	19.03 (10.52)	-0.91 (-4.16 to 2.34)	0.567
VAS (quality of life)	71.57 (15.58)	4.14 (-1.68 to 9.96)	0.153	64.69 (14.48)	-4.48 (-12.43 to 3.47)	0.255

Values are presented as mean and SD. The change is expressed as the difference in means at 6 months from baseline and presented as a 95% CI.
 *People between 35 and 75 years of age in the PRISCA (n = 19) and CONTROL (n = 20) groups.
 BMI indicates body mass index; DBP, diastolic blood pressure; FAST, functioning assessment short test (functionality); GF, glomerular filtrate; HbA1c, glycated hemoglobin; HDL, high-density lipoprotein; LDL, low-density lipoprotein; REGICOR,³⁸ REgistre GIroni del COR Framingham algorithm; SBP, systolic blood pressure; VAS, visual analogy scale (quality of life).

CARDIOVASCULAR RISK PROGRAM FOR SCHIZOPHRENIA

FIGURE 2. Change in the number of poorly controlled cardiovascular risk factors after the intervention, by groups.



are well known and are much higher than in those with other mental disorders and in the general population.^{7,19} It is also well known that the rate of smoking cessation in those with schizophrenia is lower than in healthy smoking controls, suggesting that the measures adopted to promote smoking cessation have been insufficient or inadequate. Therefore, such programs should be much more specific, highly specialized, and persistent,⁴⁶ and they should be adapted to the individual's cognitive situation.⁴⁷

The development of our study coincided with the COVID-19 pandemic, which was declared as soon as the study had started. This posed an additional hardship, affecting the people who participated in this study physically, socioeconomically, and emotionally. Some authors have suggested that the existing inequalities between people with schizophrenia and the general population have increased even further as a result of the pandemic.⁴⁸ COVID-19 has increased the prevalence of physical health problems and the risk of premature death in people with severe mental disorders, resulting in increased physical health disparities in people living with mental illness.⁴⁹

Strengths and Limitations of the Study

Our study had several strengths. First, through initial screening, poorly controlled CVRFs were detected that would otherwise probably not have been diagnosed and controlled in the short term. Second, it was a patient-centered, multidisciplinary intervention involving professionals from different disciplines. Third, it enabled the transfer of information about physical health and co-responsibility.

Our study also had several limitations. First, the sample size was small, which could compromise the results of the study and its external validity. Thus, only 22.2% of the potential subjects were included, which represents a notable reduction of the sample, a common aspect in studies involving people with schizophrenia.^{50,51} These results should be confirmed in studies with a larger sample size and under more favorable conditions. Second, the impact of the intervention on reduction in CVR obtained at 6 months could have lost its efficacy with a longer follow-up. However, this pilot study will allow the authors to carry out an intervention similar to PRISCA, with a larger sample and longer follow-up. Third, we did not find any effect on the

CARDIOVASCULAR RISK PROGRAM FOR SCHIZOPHRENIA

management of tobacco dependence, which requires an intensive and integrated approach. A fourth limitation was the lack of blinding due to study design.

Implications for Future Research

The vulnerability and idiosyncrasy of people living with schizophrenia require rethinking so that preventive programs are close to them, accessible, proactive, and efficient. As health professionals, we aim to design, implement, and promote approaches that ensure the cardiovascular health of this population group.

CONCLUSIONS

A patient-centered, multifactorial cardiovascular risk intervention reduced CVR in people with schizophrenia after 6 months, which was achieved mainly by improving the lipid profile.

FUNDING INFORMATION

The clinical trial was conducted according to the published protocol (ClinicalTrials.gov ID: NCT04276012). Both the study protocol and the informed consent form were approved by the Ethics Committee of the Vic University Hospital, Vic Hospital Consortium (Code of Ethics Committee 2019053, Internal code AC274) October 15, 2019. The Ethics Committee also approved an information sheet with understandable language and informed consent. Written informed consent for study participation was obtained from all the participants who enrolled in the study.

The researchers guarantee that data treatment follows regulations in accordance with the current legislation regarding the protection of personal data: Organic Law 3/2018, of December 5 on the Protection of Personal Data. The researchers guarantee the anonymity of the data according to national and international norms, the Declaration of Helsinki and Tokyo on ethical aspects, and the norms of Good Practice in Research.

The datasets used and/or analyzed during this study are available from the corresponding author on reasonable request.

This trial project was awarded the XX Osona Research Grant by the Acadèmia de Ciències Mèdiques i de la Salut de Catalunya i de Balears,

September 2019. N.R.M. was awarded the XXII Beca Consultori Bayés en Ciències de la Salut for her Doctoral Thesis project, of the Medicine and Biomedical Sciences Program, University of Vic–Central University of Catalonia, 08500 Vic, Barcelona, Spain, November 2021.

N.R.M. and Q.F.B. conducted the review of the available scientific literature and the study design. N.R.M., M.A.T., M.G.G., N.F.R., and E.G.P. integrated the multidisciplinary group and derived activities. N.R.M. coordinated the study. M.A.T. and N.R.M. conducted the face-to-face visits. P.R.P., Q.F.B., and N.R.M. performed the statistical analysis of the data and its interpretation. Q.F.B., M.S.M., and J.M.S.L. acted as principal consultants and provided supervision. N.R.M. and Q.F.B. drafted the manuscript. All authors reviewed and provided modifications of the draft. All authors reviewed the final draft of the manuscript.

REFERENCES

1. Correll CU, Solmi M, Veronese N, et al. Prevalence, incidence and mortality from cardiovascular disease in patients with pooled and specific severe mental illness: a large-scale meta-analysis of 3,211,768 patients and 113,383,368 controls. *World Psychiatry*. 2017;16:163–180.
2. Hjorthøj C, Stürup AE, McGrath JJ, et al. Years of potential life lost and life expectancy in schizophrenia: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Psychiatry*. 2017;4:295–301.
3. Hayes JF, Marston L, Walters K, et al. Mortality gap for people with bipolar disorder and schizophrenia: UK-based cohort study 2000–2014. *Br J Psychiatry*. 2017;211:175–181.
4. Lee EE, Liu J, Tu X, et al. A widening longevity gap between people with schizophrenia and general population: a literature review and call for action. *Schizophr Res*. 2018;196:9–13.
5. Nordentoft M, Wahlbeck K, Hällgren J, et al. Excess mortality, causes of death and life expectancy in 270,770 patients with recent onset of mental disorders in Denmark, Finland and Sweden. *PLoS One*. 2013;8:e55176.
6. Olfson M, Gerhard T, Huang C, et al. Premature mortality among adults with schizophrenia in the United States. *JAMA Psychiatry*. 2015;72:1172–1181.
7. Castillo Sánchez M, Fàbregas Escuriola M, Fernández Sanmartín MI, et al. Cardiovascular disease and mortality in people with schizophrenia or antipsychotic treatment: a cohort study in primary care. *Psychiatry Res*. 2021;306:114233.
8. Correll CU, Detraux J, de Lepeleire J, et al. Effects of antipsychotics, antidepressants and mood stabilizers on risk for physical diseases in people with schizophrenia,

CARDIOVASCULAR RISK PROGRAM FOR SCHIZOPHRENIA

- depression and bipolar disorder. *World Psychiatry*. 2015; 14:119–136.
9. Abosi O, Lopes S, Schmitz S, et al. Cardiometabolic effects of psychotropic medications. *Horm Mol Biol Clin Investig*. 2018;36:1–15.
 10. Pillinger T, McCutcheon RA, Vano L, et al. Comparative effects of 18 antipsychotics on metabolic function in patients with schizophrenia, predictors of metabolic dysregulation, and association with psychopathology: a systematic review and network meta-analysis. *Lancet Psychiatry*. 2020;7:64–77.
 11. Dickerson F, Origoni A, Rowe K, et al. Risk factors for natural cause mortality in a cohort of 1494 persons with serious mental illness. *Psychiatry Res*. 2021;298:113755.
 12. Firth J, Stubbs B, Teasdale SB, et al. Diet as a hot topic in psychiatry: a population-scale study of nutritional intake and inflammatory potential in severe mental illness. *World Psychiatry*. 2018;17:365–367.
 13. Collins C, Finegan P, O'Shea M, et al. Promoting physical health among people with enduring mental illness: a qualitative study of healthcare providers' perspectives. *BMJ Open*. 2021;11:44855.
 14. Ayerbe L, Forgnone I, Foguet-Boreu Q, et al. Disparities in the management of cardiovascular risk factors in patients with psychiatric disorders: a systematic review and meta-analysis. *Psychol Med*. 2018;48:2693–2701.
 15. Nielsen RE, Banner J, Jensen SE. Cardiovascular disease in patients with severe mental illness. *Nat Rev Cardiol*. 2021;18:136–145.
 16. Castillo-Sánchez M, Fàbregas-Escurriola M, Bergè-Baquero D, et al. Schizophrenia, antipsychotic drugs and cardiovascular risk: descriptive study in primary care. *Eur Psychiatry*. 2015;30:535–541.
 17. Vancampfort D, Stubbs B, Mitchell AJ, et al. Risk of metabolic syndrome and its components in people with schizophrenia and related psychotic disorders, bipolar disorder and major depressive disorder: a systematic review and meta-analysis. *World Psychiatry*. 2015;14: 339–347.
 18. Gardner-Sood P, Lally J, Smith S, et al. Cardiovascular risk factors and metabolic syndrome in people with established psychotic illnesses: baseline data from the IMPaCT randomized controlled trial. *Psychol Med*. 2015; 45:2619–2629.
 19. Lemogne C, Blacher J, Airagnes G, et al. Management of cardiovascular health in people with severe mental disorders. *Curr Cardiol Rep*. 2021;23:7.
 20. Afzal M, Siddiqi N, Ahmad B, et al. Prevalence of overweight and obesity in people with severe mental illness: systematic review and meta-analysis. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2021;12:769309.
 21. Liu NH, Daumit GL, Dua T, et al. Excess mortality in persons with severe mental disorders: a multilevel intervention framework and priorities for clinical practice, policy and research agendas. *World Psychiatry*. 2017;16:30–40.
 22. World Health Organization (WHO). WHO Guidelines: Management of Physical Health Conditions in Adults with Severe Mental Disorders. World Health Organization; 2018. Accessed May 20, 2021. <https://www.who.int/publications/i/item/978-92-4-155038-3>
 23. Cooper SJ, Reynolds GP, Barnes TRE, et al. BAP guidelines on the management of weight gain, metabolic disturbances and cardiovascular risk associated with psychosis and antipsychotic drug treatment. *J Psychopharmacol*. 2016; 30:717–748.
 24. Howell S, Yarova E, Khwanda A, et al. Cardiovascular effects of psychotic illnesses and antipsychotic therapy. *Heart*. 2019;105:1852–1859.
 25. Vancampfort D, Firth J, Correll CU, et al. The impact of pharmacological and non-pharmacological interventions to improve physical health outcomes in people with schizophrenia: a meta-review of meta-analyses of randomized controlled trials. *World Psychiatry*. 2019;18:53–66.
 26. McGinty EE, Baller J, Azrin ST, et al. Interventions to address medical conditions and health-risk behaviors among persons with serious mental illness: a comprehensive review. *Schizophr Bull*. 2016;42:96–124.
 27. Gierisch JM, Nieuwsma JA, Bradford DW, et al. Pharmacologic and behavioral interventions to improve cardiovascular risk factors in adults with serious mental illness: a systematic review and meta-analysis. *J Clin Psychiatry*. 2014;75:e424–440.
 28. Caneo C. Managing cardiovascular disease risk in patients with severe mental illness. *Lancet Psychiatry*. 2018;5:97–98.
 29. Osborn D, Burton A, Hunter R, et al. Clinical and cost-effectiveness of an intervention for reducing cholesterol and cardiovascular risk for people with severe mental illness in English primary care: a cluster randomised controlled trial. *Lancet Psychiatry*. 2018;5:145–154.
 30. Daumit GL, Dalcin AT, Dickerson FB, et al. Effect of a comprehensive cardiovascular risk reduction intervention in persons with serious mental illness: a randomized clinical trial. *JAMA Netw Open*. 2020;3:e207247.
 31. Torralbas-Ortega J, Paños-Martínez M, Patrón-Moncunill E, et al. Efficacy of a short psychoeducational group intervention for the prevention of cardiovascular risk in patients with severe mental disorder: a randomized trial. *J Nerv Ment Dis*. 2020;208:222–229.
 32. Brotons Cuixart C, Alemán Sánchez JJ, Banegas Banegas JR, et al. Recomendaciones preventivas cardiovasculares. Actualización PAPPs 2018. *Aten Primaria*. 2018;50 (suppl 1):4–28.
 33. Arnet I, Abraham I, Messerli M, et al. A method for calculating adherence to polypharmacy from dispensing data records. *Int J Clin Pharm*. 2014;36:192–201.
 34. Cuesta M, Fuentes M, Rubio M, et al. Incidence and regression of metabolic syndrome in a representative sample of the Spanish population: results of the cohort di@bet.es study. *BMJ Open Diabetes Res Care*. 2020;8: e001715.
 35. Ribeiro RA, Sánchez-Moreno J, Martínez-Aran DA, et al. Prueba breve de evaluación del funcionamiento (FAST). Cibersam. Published online 2008:25. https://bi.cibersam.es/media/1018/fast_prueba-breve-de-evaluacion-del-funcionamiento.pdf.
 36. Luján-Lujan EM, García-León MÁ, Rodríguez-Cano E, et al. Validity of the Functioning Assessment Short Tests (FAST), in patients with schizophrenia. *Rev Psiquiatr Salud Ment (Engl Ed)*. 2022;15:157–166.
 37. Badia X, Roset M, Montserrat S, et al. La versión española del EuroQol: descripción y aplicaciones [The Spanish version of EuroQol: a description and its applications. European Quality of Life scale]. *Med Clin (Barc)*. 1999;112(suppl 10):79–85.
 38. Marrugat J, D'Agostino R, Sullivan L, et al. An adaptation of the Framingham coronary heart disease risk function to European Mediterranean areas. *J Epidemiol Community Health*. 2003;57:634–638.
 39. Marrugat J, Subirana I, Ramos R, et al. Derivation and validation of a set of 10-year cardiovascular risk

CARDIOVASCULAR RISK PROGRAM FOR SCHIZOPHRENIA

- predictive functions in Spain: the FRESCO Study. *Prev Med.* 2014;61:66–74.
40. Marrugat J, Subirana I, Comin E, et al. Validity of an adaptation of the Framingham cardiovascular risk function: the VERIFICA study. *J Epidemiol Community Health.* 2007;61:40–47.
 41. Hippisley-Cox J, Coupland C, Brindle P. Development and validation of QRISK3 risk prediction algorithms to estimate future risk of cardiovascular disease: prospective cohort study. *BMJ.* 2017;357:j2099.
 42. Schulz KF, Altman DG, Moher D. CONSORT 2010 Statement: updated guidelines for reporting parallel group randomised trials. *BMJ.* 2010;340:c332.
 43. Wang N, Fulcher J, Abeysuriya N, et al. Intensive LDL cholesterol-lowering treatment beyond current recommendations for the prevention of major vascular events: a systematic review and meta-analysis of randomised trials including 327 037 participants. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2020;8:36–49.
 44. Cunningham R, Poppe K, Peterson D, et al. Prediction of cardiovascular disease risk among people with severe mental illness: a cohort study. *PLoS One.* 2019;14:e0221521.
 45. Goldfarb M, de Hert M, Detraux J, et al. Severe mental illness and cardiovascular disease: JACC State-of-the-Art Review. *J Am Coll Cardiol.* 2022;80:918–933.
 46. Zeng LN, Zong QQ, Zhang L, et al. Worldwide prevalence of smoking cessation in schizophrenia patients: A meta-analysis of comparative and observational studies. *Asian J Psychiatr.* 2020;54:102190.
 47. Foguet-Boreu Q, Guàrdia Sancho A, Santos Lopez JM, et al. Association between cognitive impairment and cardiovascular burden in patients with severe mental disorder. *Cogn Neuropsychiatry.* 2020;25:1–13.
 48. Melamed OC, Hahn MK, Agarwal SM, et al. Physical health among people with serious mental illness in the face of COVID-19: concerns and mitigation strategies. *Gen Hosp Psychiatry.* 2020;66:30–33.
 49. Roberts R, Johnson C, Hopwood M, et al. The potential impact of a public health approach to improving the physical health of people living with mental illness. *Int J Environ Res Public Health.* 2022;19:11746.
 50. Walters SJ, Dos Anjos Henriques-Cadby IB, Bortolami O, et al. Recruitment and retention of participants in randomised controlled trials: a review of trials funded and published by the United Kingdom Health Technology Assessment Programme. *BMJ Open.* 2017;7:e015276.
 51. Liu Y, Pencheon E, Hunter RM, et al. Recruitment and retention strategies in mental health trials—a systematic review. *PLoS One.* 2018;13:e0203127.

Downloaded from <http://journals.lww.com/psycpractice/psychiatry/BIDMf6sPtkav1Ecount1QON4a4kLREZdsH> by BHDMf6sPtkav1Ecount1QON4a4kLREZdsH on 11/10/2023

Poster Abstracts

P1. Multi-Risk Intervention on Cardiovascular Risk Factors in People With Schizophrenia

Presenting Author: Nuria Riera-Molist, Vic University Hospital

Co-Authors: Montse Assens-Tauste, Vic University Hospital; Neus Frau-Rosselló, Primary Care Center; Estefania Gallego-Peña, Vic University Hospital; Marta Guimerà-Gallent, Vic University Hospital; Pere Roura-Poch, Vic University Hospital; Quinti Foguet-Boreu, Vic University Hospital

Abstract

A high prevalence of unhealthy lifestyles and behaviours, dyslipidemia, hypertension, or diabetes are some cardiovascular risk factors (CVRFs) that explain the high prevalence of cardiovascular disease and lower life expectancy in people with schizophrenia. A randomized clinical trial was conducted from January 2020 to April 2021 in a mental health centre. Eligible subjects had at least 1 of the following uncontrolled CVRFs: hypertension, diabetes, hypercholesterolemia, and tobacco smoking. After screening, they were randomized and assigned to an intervention or control group. The intervention group received up to 4 types of an individualized therapeutic plan designed by a multidisciplinary team: a) healthy lifestyle; b) CVRF management; c) optimization of psychotropic drugs; and d) motivational intervention. The control group was given primary care treatment, as usual. The primary outcome was improvement, after 6 months, of the cardiovascular risk score (Framingham-based REGICOR coronary risk). Forty-six subjects were included (56.5% men, mean age 52.6 years [11.1]) and randomized to intervention (n = 23) and the control group (n = 23). The CVRFs at baseline were hypercholesterolemia (84.8%), tobacco smoking (39.1%), hypertension (21.7%), and diabetes (10.9%). The mean REGICOR score in the intervention and control groups were 4.4% (3.6) versus 4.9% (2.8). Forty-five subjects completed follow-up (n = 22 intervention group). A reduction in the intervention group was observed with the REGICOR score (0.9% [1.5], P = 0.011) and LDL cholesterol (27.1 mg/dL [43.2], P = 0.008), with no differences in the control group. A multi-risk, multidisciplinary, and individualized intervention improved overall cardiovascular disease risk in people with schizophrenia (ClinicalTrials.gov identifier: NCT04276012).

P2. Characteristics and Treatment Patterns of Patients With Diabetic Macular Edema Non-responsive to Anti-Vascular Endothelial Growth Factor (Anti-VEGF Treatment) in Ontario, Canada

Presenting Author: Dr. Sohel Somani, Uptown Eye Specialists

Co-Authors: Dr. Keyvan Koushan, Toronto Retina Institute; Dr. Netan Choudhry, Vitreous Retina Macula Specialists of Toronto; Dr. Joanna Campbell, AbbVie Inc.; Dr. Bijal Shah-Manek, Noesis Healthcare Technologies; Thula Kanagenthiran, AbbVie Inc.

Abstract

Objective: To understand the demographics, clinical characteristics, treatment patterns, and visual outcomes of patients with diabetic macular edema (DME) treated with anti-vascular endothelial growth factor (anti-VEGF).



EPA Virtual 2021

29TH EUROPEAN CONGRESS OF PSYCHIATRY

10-13 April 2021

e-Poster Presentation Certificate

This is to certify that the abstract entitled:

Determination of cognitive domain involvement in a sample of patients diagnosed with schizophrenia and cardiovascular risk factors.

Was presented by

Jairo S. García Eslava

Co-Authors

J. García Eslava, Spain, A. Marzán Gutierrez, Spain, N. Riera Molist, Spain, S. Escoté Llobet, Spain, Q. Foguet-Boreu, Spain

29th European Congress of Psychiatry 10-13 April 2021

Philip Gorwood
EPA President
NPC Co-chair

Peter Lalkai
EPA President Elect
NPC Co-chair

Silvana Galderisi
EPA Past President
Local Organising Committee



9. ANNEXES



Informe del CEIC d'aprovació de l'estudi

Dr. Eduardo Kanterewicz, President del Comitè Ètic d' Investigació Clínica de la Fundació d'Osona per a la Recerca i l'Educació Sanitàries (FORES)

Faig constar

Que d'acord amb els antecedents documentals que existeixen en els arxius del CEIC,

**RIERA MOLIST NÚRIA
FOGUET BOREU QUINTÍ**

consta en qualitat d'investigador/a principal del projecte:

**Programa d'optimització del risc cardiovascular en pacients amb esquizofrènia.
Estudi PRISCA. Codi CEIC 2019053 Codi Propi AC274**

Va ser aprovat per aquest CEIC el 01/10/2019.

Promotor **CONSORCI HOSPITALARI DE VIC**

S'acompleixen els requisits necessaris d'idoneïtat del protocol en relació amb els objectius de l'estudi i estan justificats els riscos i molèsties previsibles per al subjecte, tenint en compte els beneficis esperats.

La capacitat dels investigadors i les instal·lacions i els medis disponibles son adequats per dur a terme l'estudi.

Son adequats tan el procediment per obtenir el consentiment informat com el pla de reclutament dels pacients.

Col·laboradors de l'estudi:

SANTOS LÓPEZ, JOSEP MANEL
SERRA MILLÀS, MONTSERRAT
ROURA POCH, PERE
GALLEGO PEÑA, ESTEFANIA
FRAU ROSELLO, NEUS



Eduardo Kanterewicz

Vic, 15 d' octubre de 2019

Annex 2. Full d'informació de participació a l'assaig clínic



FULL D'INFORMACIÓ PER A PARTICIPACIÓ EN L'ESTUDI

Programa d'optimització del risc cardiovascular en pacients amb esquizofrènia.

Estudi PRISCA

Benvolgut/da Sr/a,

Volem invitar-lo a participar en aquest estudi dissenyat i liderat per diferents professionals de la salut de l'Hospital Universitari de Vic.

Com a professionals de la salut, tenim el compromís de contribuir a mantenir i millorar la seva salut mental i física, a través de programes de promoció de la salut i prevenció de la malaltia. És per aquesta raó, que li demanem permís per avaluar el seu estat de salut i realitzar les actuacions que siguin necessàries, que en cap cas li resultarà dolorós o incòmode.

La seva participació a l'estudi és totalment voluntària, pel que és totalment lliure de rebutjar la seva participació sense que es vegi afectada la seva atenció mèdica i/o educativa. De la mateixa forma, tots els participants són lliures de retirar el seu consentiment en qualsevol moment que cregui oportú.

POLÍTICA DE CONFIDENCIALITAT

De conformitat amb la normativa vigent en matèria de protecció de dades, vostès ens donen permís per incloure les seves dades en un fitxer informàtic sota la responsabilitat de l'equip investigador.

Totes les dades es mantindran estrictament confidencials; a vostè se li assignarà un codi en l'estudi i només l'equip investigador tindrà accés a les dades que relacionen el codi assignat amb la seva identitat. Cap dada que permeti la identificació serà accessible a ningú aliè a l'equip investigador. Durant la realització de l'estudi els promotors garanteixen l'estricta compliment de la llei 15/1999, de 13/12, de protecció de dades personals, i es seguiran les guies de bones pràctiques en la recerca.

Annex 3. Consentiment informat



CONSENTIMENT INFORMAT DEL PACIENT/TUTOR

Programa d'optimització del risc cardiovascular en pacients amb esquizofrènia.

Estudi PRISCA

Després d'haver llegit el full d'informació i d'haver fet totes les preguntes que he cregut oportunes, entenc que:

- La meua participació és voluntària
- Em puc retirar de l'estudi quan vulgui, sense haver de donar explicacions i sense que això repercuteixi en la meua assistència mèdica i/o educació

Igualment, he estat informat de les mesures que s'adopten per garantir la confidencialitat de les dades mèdiques de l'estudi en compliment de la de la Llei 15/1999, de 13 de desembre, de protecció de dades personals.

Per tant, dono la meua autorització per participar en aquest estudi

Nom i cognoms del pacient

DNI:

Signatura

Nom i cognoms del tutor legal

DNI:

Signatura

....., a de de

XXII BECA CONSULTORI BAYÉS en Ciències de la Salut

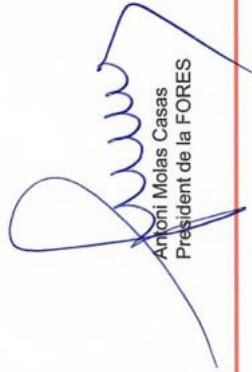
El jurat dels Premis Consultori Bayés en Ciències de la Salut 2021 ha atorgat a:

Núria Riera Molist

la XXII Beca Consultori Bayés en Ciències de la Salut pel Projecte de Tesi Doctoral:

**"PROGRAMA D'OPTIMITZACIÓ DEL RISC CARDIOVASCULAR EN PACIENTS AMB
ESQUIZOFRÈNIA. ESTUDI PRISCA".**

Novembre 2021


Antoni Molas Casas
President de la FORES


Núria Roger Casals
Directora de la FORES

■ ■ ■ ■ ■
CONSULTORI
BAYÉS
V I C

FORES



L'Acadèmia
FUNDACIÓ ACADÈMIA DE CIÈNCIES MÈDIQUES
I DE LA SALUT DE CATALUNYA I DE BALEARIS

XX BECA D'INVESTIGACIÓ D'OSONA

Aquesta beca s'ha atorgat al treball anomenat:

**'Programa d'optimització del risc cardiovascular en pacients amb esquizofrènia.
Estudi PRISCA'**

que desenvoluparà l'equip investigador format per

**Dr. Quintí Foguet Boreu, Dr. Josep Manel Santos López, Dra. Neus Frau Rosselló,
Dra. Estefania Gallego Peña, Dr. Pere Roura Poch i Dra. Montserrat Serra Millas**

I perquè així consti, lliurem el present a la ciutat de Vic, a vint-i-set de setembre de dos mil dinou.

Dra. Imma Ausió Rusiñol
Presidenta de
L'Agrupació de Ciències Mèdiques d'Osona

Dr. Joan Sala Pedrós
President de la Fundació Acadèmia de Ciències Mèdiques
i de la Salut de Catalunya i Balears