

World Psychiatry

Edición en Español

REVISTA OFICIAL DE LA ASOCIACIÓN MUNDIAL DE PSIQUIATRÍA (WPA)

Volumen 13, Número 2



2015

EDITORIALES

Perspectivas y problemas para un enfoque fenomenológico en los delirios 113

R. BENTALL

Dinámicas neurales en los trastornos mentales 116

P.J. UHLHAAS

ARTÍCULOS ESPECIALES

Efectos de antipsicóticos, antidepresivos y estabilizadores del estado de ánimo sobre el riesgo de enfermedades físicas en personas con esquizofrenia, depresión y trastorno bipolar C.U. CORRELL, J. DETRAUX, J. LEPELEIRE Y COL. 119

La eficacia de las psicoterapias psicodinámicas: una actualización 137

P. FONAGY

PERSPECTIVAS

La iniciativa del NIMH para la medicina experimental 151

T.R. INSEL

El conectoma humano en la salud y en la psicopatología 154

D.C. VAN ESSEN, D.M. BARCH

¿Qué tiene que ver la serotonina con la depresión? 158

P.J. COWEN, M. BROWNING

La interacción entre el estrés y los factores genéticos en la etiopatogenia de la depresión 161

P. MCGUFFIN, M. RIVERA

FÓRUM – PERSPECTIVAS FENOMENOLÓGICAS Y NEUROCOGNITIVAS DE LOS DELIRIOS

Perspectivas fenomenológicas y neurocognitivas de los delirios: un panorama crítico 164

L. SASS, G. BYROM

Comentarios

Delirios, epistemología y fenofobia 174

J. PARNAS

Modelos fenomenológicos de los delirios: inquietudes en torno a la inatención al papel que desempeñan el dolor emocional y la intersubjetividad 175

P.H. LYSAKER, J.A. HAMM

El mundo interpersonal de la psicosis 176

M. RATCLIFFE

La intersubjetividad de los delirios 178

T. FUCHS

Los avances terapéuticos para las personas con delirios provendrán de una mayor especificación e investigación científica 180

P. GARETY

Respuesta a algunos retos fenomenológicos para el modelo de error de predicción de los delirios P.R. CORLETT 181

¿Son las correlaciones neurocognitivas de los síntomas subjetivos sutiles el camino a seguir en psiquiatría? 184

T. KIRCHER

La fenomenología es bayesiana en su aplicación a los delirios 185

A.L. MISHARA, P. STERZER

Perspectivas fenomenológicas y neurocognitivas sobre los delirios politemáticos y monotemáticos 186

M. COLTHEART

ESTUDIOS DE INVESTIGACIÓN

La edad es importante en la prevalencia y la significación clínica del riesgo ultraelevado para los síntomas y criterios de psicosis en la población general: hallazgos de los estudios BEAR y BEARS-Kid 189

B.G. SCHIMMELMANN, C. MICHEL, A. MARTZ-IRNGARTINGER Y COL.

El genotipo para 5-HTTLPR potencia los efectos de los factores estresantes en la zona de guerra sobre el surgimiento del PTSD y los síntomas depresivos y de ansiedad en soldados desplegados en Irak 198

M.J. TELCH, C.G. BEEVERS, D. ROSENFELD Y COL.

Eficacia comparativa y aceptabilidad de las psicoterapias para la depresión en niños y adolescentes: un análisis sistemático y metanálisis en red 207

X. ZHOU, S.E. HETRICK, P. CULPERS Y COL.

REEVALUACIÓN

Telepsiquiatría: una actualización de su situación 223

E. ABOUJAUDE, W. SALAME, L. NAIM

PERSPECTIVAS

Hacia una nueva definición de la salud mental 231

S. GALDERISI, A. HEINZ, M. KASTRUP Y COL.

El modelo alternativo del DSM-5 para los trastornos de la personalidad 234

J.M. OLDHAM

El Manual Diagnóstico Psicodinámico - segunda edición (PDM-2) 237

V. LINGIARDI, N. MCWILLIAMS

Los componentes decisivos del tratamiento asertivo comunitario 240

G.R. BOND, R.E. DRAKE

CARTAS AL EDITOR 243

NOTICIAS DE LA WPA 253

Efectos de antipsicóticos, antidepresivos y estabilizadores del estado de ánimo sobre el riesgo de enfermedades físicas en personas con esquizofrenia, depresión y trastorno bipolar

CHRISTOPH U. CORRELL^{1,4}, JOHAN DETRAUX⁵, JAN LEPELEIRE⁶, MARC DE HERT⁵

¹Department of Psychiatry, Zucker Hillside Hospital, North Shore - Long Island Jewish Health System, Glen Oaks, New York, NY, USA; ²Department of Psychiatry and Molecular Medicine, Hofstra North Shore LIJ School of Medicine, Hempstead, New York, NY, USA; ³Psychiatric Neuroscience Center of Excellence, Feinstein Institute for Medical Research, Manhasset, New York, NY, USA; ⁴Department of Psychiatry and Behavioral Sciences, Albert Einstein College of Medicine, Bronx, New York, NY, USA; ⁵Department of Neurosciences, Catholic University Leuven, B-3070 Kortenberg, Belgium; ⁶Department of Public Health and Primary Care, University of Leuven, B-3000 Leuven, Belgium.

Las personas con enfermedades mentales graves por lo general tienen una vida más breve que la población general. Esta mortalidad excesiva se debe principalmente a enfermedades físicas. Después de los factores relacionados con enfermedades mentales, el estilo de vida no saludable y las discrepancias en el acceso a la atención a la salud y su utilización, los fármacos psicoactivos pueden contribuir al riesgo de morbilidad física y mortalidad. Analizamos sistemáticamente los efectos de antipsicóticos, antidepresivos y estabilizadores afectivos sobre los resultados en la salud física en personas con esquizofrenia, depresión y trastorno bipolar. Actualizando y expandiendo nuestro análisis sistemático previo publicado en esta revista, realizamos una búsqueda en MEDLINE (noviembre de 2009-noviembre de 2014), combinando los términos de MeSH para las categorías de enfermedades físicas principales (o enfermedades relevantes dentro de estas categorías) con esquizofrenia, trastorno depresivo mayor y trastorno bipolar, y las tres clases de psicoactivos principales que recibieron la aprobación reglamentaria para estos trastornos, es decir, antipsicóticos, antidepresivos y estabilizadores afectivos. Dimos prioridad a los resultados de análisis (sistemáticos) y metanálisis cuando fue posible. Los antipsicóticos y, en un grado más restringido, los antidepresivos y los estabilizadores afectivos, conllevan un incremento del riesgo de diversas enfermedades físicas, entre ellas, obesidad, dislipidemia, diabetes mellitus, trastornos tiroideos, hiponatremia; enfermedades cardiovasculares, de las vías respiratorias, digestivas, hematológicas, musculoesqueléticas y renales, así como trastornos de movimiento y convulsiones. Las dosis más altas, la polifarmacia y el tratamiento de individuos vulnerables (por ejemplo, mayores o jóvenes), conlleva un mayor riesgo absoluto (ancianos) y relativo (jóvenes) para la mayor parte de estas enfermedades físicas. En qué grado interactúan los factores de riesgo específicos de medicación y específicos de pacientes, y de qué manera se pueden minimizar los resultados adversos, permitiendo a los pacientes obtener ventajas máximas de estos medicamentos, exige una atención clínica adecuada y más investigación.

Palabras clave: Enfermedades físicas, trastorno cardiovascular, metabólico, endocrino, digestivo, respiratorio, esquizofrenia, trastorno bipolar, depresión, antipsicóticos, antidepresivos, estabilizadores afectivos.

(*World Psychiatry* 2015;14:119–136)

Las personas con enfermedades mentales graves (EMG), sobre todo esquizofrenia, trastorno bipolar y trastorno depresivo mayor, tienen una tasa de mortalidad promedio que es dos a tres veces más alta que la población general (1-3), lo que se corresponde con un acortamiento en la esperanza de vida de 10 a 25 años (2-9). Las causas más frecuentes de muerte en personas con EMG son las enfermedades físicas (10).

Los factores relacionados con enfermedades mentales, las opciones de estilo de vida no saludables, así como las discrepancias, no sólo en el acceso y la utilización de la atención a la salud, sino también en la prestación de cuidados a la salud, contribuyen a resultados más desfavorables en la salud física de personas con EMG (11). Sin embargo, la utilización de fármacos psicoactivos puede incrementar más el riesgo de complicaciones o trastornos físicos.

El conocimiento exhaustivo de los efectos de fármacos psicoactivos utilizados con frecuencia —antipsicóticos, antidepresivos y estabilizadores afectivos— sobre la salud física en personas con EMG puede proporcionar información sobre mejores opciones o estrategias de tratamiento.

Actualizando y expandiendo nuestro análisis previo publicado en esta revista (11), realizamos una búsqueda sistemática en MEDLINE (noviembre de 2009 a noviembre de 2014) para identificar datos epidemiológicos, de morbilidad y mortalidad, combinando los términos de MeSH para las principales cate-

gorías de enfermedades físicas o enfermedades relevantes dentro de esas categorías (Tabla 1) con esquizofrenia, trastorno depresivo mayor y trastorno bipolar, y las tres clases principales de psicoactivos que han recibido la aprobación de las autoridades sanitarias para estos trastornos psiquiátricos, es decir, antipsicóticos, antidepresivos y estabilizadores afectivos. Aunque los fármacos psicoactivos pueden incrementar el riesgo de muchas enfermedades físicas, nos enfocamos en una serie selecta de enfermedades. Asimismo, restringimos nuestra búsqueda a los análisis y metanálisis pertinentes en idioma inglés (sistemáticos) aunque para determinadas enfermedades físicas se seleccionaron estudios individuales relevantes.

Las búsquedas en MEDLINE generaron 13.477 aciertos (Tabla 1). A continuación resumimos los hallazgos referentes a la relación de antipsicóticos, antidepresivos y estabilizadores afectivos para cada enfermedad/dominio físico.

ENFERMEDADES NUTRICIONALES Y METABÓLICAS

Obesidad

Las personas con EMG, en comparación con la población general, tienen más riesgo de presentar preobesidad y obesidad (12-15). La posibilidad de la obesidad se incrementó 2,8 a 4,4

Tabla 1. Resultados de la búsqueda en MEDLINE: categoría de enfermedad (+ EMG, + psicoactivo)

Enfermedades nutricionales y metabólicas; 1.958 impactos (358 análisis)

Obesidad: 1.550 aciertos (266 análisis)
Dislipidemia: 408 aciertos (92 análisis)

Enfermedades del sistema endocrino: 1.709 aciertos (324 análisis)

Diabetes mellitus/cetoacidosis diabética (1.305 aciertos (256 análisis)
Trastornos tiroideos/hiponatremia/SIADH: 404 aciertos (68 análisis)

Enfermedades cardiovasculares: 1.394 aciertos (211 análisis)

Cardiopatía coronaria/muerte cardíaca súbita: 617 aciertos (85 análisis)
Trastornos cardiovasculares: 777 aciertos (126 análisis)
Hipertensión/miocarditis: 965 aciertos (165 análisis)

Enfermedades de las vías respiratorias

Neumonía: 108 aciertos (11 análisis)

Enfermedades digestivas

Enfermedades hepáticas/estreñimiento: 672 aciertos (150 análisis)

Neoplasias

Cáncer: 2.398 aciertos (396 análisis)

Enfermedades musculoesqueléticas

Osteoporosis: 163 aciertos (49 análisis)

Enfermedades hematológicas: 364 aciertos (40 análisis)

Otras enfermedades: 4.121 aciertos (890 análisis)

EMG, enfermedad mental grave; SIADH, síndrome de secreción inadecuada de hormona antidiurética.

tantos en pacientes con esquizofrenia y 1,2 a 1,7 tantos en aquellos con depresión mayor o trastorno bipolar (16-22).

El aumento de peso —que se suele evaluar mediante el cambio en el peso corporal, el cambio en el índice de masa corporal o el cambio de peso clínicamente relevante ($\geq 7\%$) con respecto al inicio (23,24)— es un efecto secundario bien documentado de los antipsicóticos durante el tratamiento agudo y de mantenimiento de pacientes con esquizofrenia, que afecta a un 15%-72% de estos pacientes (11).

Sin embargo, existe una jerarquía para el riesgo de aumento de peso entre los antipsicóticos que se ha confirmado en diferentes estudios y metanálisis (11,23-33). El aumento de peso es máximo con los antipsicóticos de segunda generación (SGA), clozapina y olanzapina, aunque quetiapina, risperidona, paliperidona e iloperidona tienen un riesgo intermedio. Aripiprazol, amisulprida, ziprasidona, asenapina y lurasidona tienen un menor o mínimo efecto sobre el peso corporal (11) (Tabla 2), aunque los efectos observados dependen del grado de exposición al tratamiento previo (30). En niños y adolescentes (<18 años) se ha identificado aproximadamente la misma jerarquía para el riesgo de aumento de peso con estos fármacos (23,34-36), pero en un mayor grado, lo cual probablemente se debe a menos exposición previa a antipsicóticos (30). Entre los antipsicóticos de primera generación (FGA), los compuestos de alta potencia, como la clorpromazina y la tioridazina, tienen un mayor potencial de aumento de peso que los fármacos con gran potencia, como el haloperidol (11,30).

Sin embargo, ningún antipsicótico se debiera considerar verdaderamente neutral en cuanto al peso, ya que la proporción de individuos que experimentan aumento de peso importante es mayor con cualquier SGA que con placebo (11,31). Los pacien-

tes que nunca han recibido antipsicóticos o que están en su primer episodio, son más vulnerables a aumentar de peso, ya que todos los antipsicóticos han producido aumento de peso importante en estos casos (24). Además, se ha observado que los antipsicóticos producen un incremento de peso más intenso en estos pacientes que en los que padecen esquizofrenia crónica (37).

En general, el aumento de peso con antipsicóticos es rápido durante las primeras semanas, se desacelera gradualmente y a menudo alcanza una meseta al cabo de un año (23). Los resultados indican que el primer año de tratamiento antipsicótico es un periodo crítico para el incremento de peso y las anomalías metabólicas (38), ya que el aumento rápido inicial de peso es un buen indicador de incremento del peso a largo plazo y de obesidad (23,39). De acuerdo con un metanálisis reciente (24), casi todos los antipsicóticos muestran un grado de aumento de peso después de la utilización prolongada, excepto por la amisulprida, el aripiprazol y la ziprasidona. Este metanálisis también documentó que cambiar a los sujetos a compuestos más neutrales desde el punto de vista metabólico, puede no dar por resultado una pérdida de peso en todos los casos.

Los antidepresivos, como la amitriptilina y la mirtazapina, y los estabilizadores afectivos, como el litio y el valproato, se han relacionado con un aumento de peso (23,40,41) (Tabla 2). Sin embargo, el aumento de peso en general es más moderado o leve con antidepresivos o estabilizadores afectivos, y son moderadas las diferencias entre los antidepresivos (49).

Datos de estudios clínicos y en animales parecen indicar que el incremento del apetito y la ingesta de alimento, así como un retraso de la señalización para la saciedad, son cambios en la conducta clave para el incremento de peso y la obesidad inducidos por los antipsicóticos (24,39,42). El antagonismo en los receptores de 5-HT_{2C} y H₁ al parecer interviene en el aumento de peso provocado por los antipsicóticos. Entre los antipsicóticos, la clozapina y la olanzapina, que tienen el riesgo de aumento de peso y de obesidad más alto, también conllevan máximas afinidades por los receptores de 5-HT_{2C} y H₁ (39).

Existen notables variaciones individuales en el aumento de peso, independientemente del antipsicótico prescrito (39); algunos sujetos bajan de peso, otros mantienen o aumentan el peso con el mismo compuesto farmacológico (24). Aunque el incumplimiento (parcial) puede ser un factor de confusión, esta observación, además de los resultados en gemelos monocigóticos y hermanos, señalan que los factores genéticos desempeñan un papel importante en el aumento de peso provocado por la medicación (43-45), y se estima en hasta un 60% a un 80% para el aumento de peso relacionado con antipsicóticos (46).

Dislipidemia

Los antipsicóticos se han relacionado con anomalías en los lípidos en grados importantes (11,30) (Tabla 2). Los efectos adversos sobre los triglicéridos y el colesterol ocurren en una etapa temprana y pueden incluso preceder al aumento de peso, lo que apunta a efectos moleculares independientes del peso, además de los relacionados con el peso corporal (30).

En comparación con la población general de edad y género sexual equiparables, los criterios para el diagnóstico de síndrome metabólico tomando en cuenta los triglicéridos elevados (OR = 2,73; IC del 95%: 1,95-3,83) y la disminución del coles-

Tabla 1. Efectos adversos de antipsicóticos, antidepresivos y estabilizadores afectivos sobre los resultados específicos en la salud física

Enfermedad física/trastorno	Antipsicóticos	Antidepresivos	Estabilizadores afectivos
Enfermedades nutricionales y metabólicas			
Obesidad	0/+ (haloperidol, lurasidona, ziprasidona, aripiprazol) a +++ (clozapina, olanzapina, FGA de baja potencia)	- (bupropión a + (mirtazapina, paroxetina, TCA)	0 (lamotrigina) a ++(valproato, litio)
Dislipidemia	+ a ++	0 a + (si hay aumento de peso)	- (valproato: colesterol) a +
Enfermedades del sistema endocrino			
Diabetes	0/+ (haloperidol, lurasidona, ziprasidona, aripiprazol) a +++ (clozapina y olanzapina >FGA de potencia baja y mediana)	0 a +	0 a ++ (valproato)
Trastornos de tiroides	0	0	0 a ++ (litio)
Hiponatremia/SIADH	+	+ a ++ (SSRI)	0 a
Enfermedades cardiovasculares			
Hipertensión	0 a ++	0 a + (venlafaxina)	0
Cardiopatía coronaria y accidente cerebrovascular	+ a ++	0 a +	0 a +
Miocarditis	0 a + (clozapina)	0	0
Prolongación de QTc/muerte cardíaca súbita	0 a + (tioridazina>sertindol >ziprasidona)	0 a + ?	0
Enfermedades de las vías respiratorias			
Neumonía	+ a ++ (clozapina)	0	-(litio) a 0
Enfermedades digestivas			
Estreñimiento	0 a ++ (clozapina)	0 a + (TCA)	0
Disfunción hepática	0 a ++ (a menudo temprana y transitoria)	+	0 a ++ (valproato> carbamazepina)
Neoplasias			
Cáncer de mama	0 a + ?	0	0
Prolactinoma	0?	0	0
Enfermedades musculoesqueléticas			
Osteoporosis/fracturas	0 a + (antipsicóticos que aumentan la prolactina)	+	- (litio) a 0
Enfermedades hematológicas			
Leucocitopenia/agranulocitosis	+ a +++ (clozapina)	0 a +	0 a ++ (carbamazepina)
Trombocitopenia	0	0	0 a ++ (valproato)
Otras enfermedades físicas			
Enfermedades del riñón	0	0	0 a ++ (litio)
Trastornos del movimiento	+ a +++	0 a +	0 a +
Trastornos convulsivos	+ a ++ (clozapina)	0 a + (TCA>bupropión)	- a + (toxicidad del litio)

- = reducción; 0 = probablemente/generalmente ningún efecto; + = algún efecto; ++ = efecto moderado; +++ = efecto intenso; ? = dudoso.

SIADH, síndrome de secreción inadecuada de hormona antidiurética; FGA, antipsicóticos de primera generación; SSRI, inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina; TCA, antidepresivos tricíclicos.

terol de las lipoproteínas de gran densidad (HDL) (OR = 2,35; IC del 95%: 1,78-3,10) se cumplieron con más frecuencia en pacientes con esquizofrenia (17). Por otra parte, en pacientes tratados con antipsicóticos, en comparación con los individuos con un primer episodio de esquizofrenia o no tratados, los criterios del síndrome metabólico se cumplieron con más frecuen-

cia para los triglicéridos elevados (19,6% y 16,9% frente a 41,1%) y el colesterol de las HDL bajo (21,9% y 20,4% frente a 44.7%) (17). También se identificó un riesgo elevado para cumplir los criterios de triglicéridos y colesterol de las HDL para el diagnóstico de síndrome metabólico en pacientes con depresión (2) y trastorno bipolar (47), observándose un mayor

riesgo de síndrome metabólico en poblaciones que recibieron antipsicóticos.

Aunque algunos antidepresivos se han relacionado con aumento de peso (23,41), el cual es un factor de riesgo para las anomalías de los lípidos, los datos sobre efectos adversos de los lípidos de estos fármacos siguen siendo escasos y la mayor parte de los antidepresivos no se han relacionado con dislipidemia (48) (Tabla 2).

Entre los estabilizadores afectivos, el litio no se ha relacionado con anomalías relevantes de los lípidos (49), aunque el hipotiroidismo provocado por litio puede originar aumento de peso y cambios en el lipidograma (50). El valproato se ha relacionado con reducciones del colesterol total y de las lipoproteínas de baja densidad (LDL) en pacientes con esquizofrenia (51) y trastorno bipolar (52), a pesar de su relación con el aumento de peso, el incremento de los triglicéridos y la glucosa y las anomalías de la insulina (53) (Tabla 2).

ENFERMEDADES DEL SISTEMA ENDOCRINO

Diabetes mellitus

La evidencia señala que la prevalencia de diabetes mellitus de tipo 2 (CM) en personas con esquizofrenia, trastorno bipolar y trastorno esquizoafectivo es 2,3 tantos más alta que en la población general (9,16,25,39,54,55). Dos metanálisis revelaron prevalencias globales de diabetes mellitus en personas con múltiples episodios de psicosis de 9,5% (N = 116.751) (16) y 12,8% (N = 2.098) (56), respectivamente, casi el doble que la población general (9). El riesgo de diabetes mellitus de tipo 2 en personas con depresión (mayor) o síntomas depresivos es 1,2-2,6 veces más alto que en aquellas sin depresión (11,57). La edad de inicio de diabetes mellitus en individuos con EMG al parecer es de casi 10 a 20 años antes que en la población general (58,59).

Al parecer existe una relación, aunque de magnitud dudosa, entre los antipsicóticos y la diabetes mellitus, que afecta a casi 12% de las personas que reciben estos medicamentos (9). En tiempos recientes, metanálisis (16,56) demostraron que la prevalencia de diabetes mellitus no aumentó ostensiblemente en pacientes previamente no tratados con fármacos durante el primer episodio de psicosis, una vez que los grupos de control fuesen equiparables en cuanto a edad. Casi todos los estudios indican que las anomalías metabólicas se acumulan con rapidez después de iniciar el tratamiento (9,30).

Aunque un metanálisis previo demostró que los SGA parecen tener un riesgo diabético más potente que los FGA, y el riesgo es de 1,3 tantos mayor en personas con esquizofrenia que toman los primeros en comparación con los que reciben los últimos fármacos (60), un metanálisis más reciente indicó que en todo momento la evidencia todavía es insuficiente para llegar a conclusiones firmes en torno al riesgo relativo de los SGA y los FGA (61). Sin embargo, esta incertidumbre bien puede deberse al hecho de que ninguna de las dos clases es homogénea por lo que respecta al riesgo cardiometabólico. Varios estudios señalan que la diferente susceptibilidad de los SGA al aumento de peso contribuye a diferentes riesgos relativos (RR) de diabetes mellitus con estos compuestos: específicamente, olanzapina y clozapina, y en

menor grado la quetiapina y la risperidona, han demostrado una relación con un mayor riesgo de desregulación de la glucosa o DM en personas con esquizofrenia o trastorno bipolar (28,62) (Tabla 2).

Nielsen et al (63) demostraron la presentación de diabetes mellitus en pacientes con primer episodio de esquizofrenia, inicialmente tratados con olanzapina (cociente de riesgos instantáneos: HR = 1,41) y FGA de potencia media (HR = 1,60). Durante el tratamiento a más largo plazo y ajustando con respecto a la duración del seguimiento, la diabetes mellitus se relacionó con los FGA de baja potencia (OR = 1,45), con la olanzapina (OR = 1,57) y con la clozapina (OR = 2,31). Fleischhacker et al (64) determinaron, en pacientes con primer episodio de esquizofrenia, casos recién diagnosticados de diabetes mellitus con la olanzapina y la amisulprida durante un periodo de tratamiento de 52 semanas.

Los antipsicóticos se deben utilizar con precaución en niños y jóvenes (65). Un estudio reciente (66) reveló un incremento de tres tantos en el riesgo de diabetes mellitus en niños y adolescentes (los diagnósticos psiquiátricos registrados con más frecuencia fueron trastornos afectivos, trastorno por déficit de atención con hiperactividad y trastorno de la conducta), que recientemente habían iniciado tratamiento antipsicótico (HR = 3,03; IC del 95%: 1,73-5,32), en comparación con los que recibieron otros fármacos psicoactivos. El riesgo ya estaba aumentado en el primer año de tratamiento (HR = 2,49, IC del 95%: 1,27 a 4,88), aumentó más con la dosis acumulada y se mantuvo elevado un año después de la suspensión del antipsicótico (HR = 2,57; IC del 95%: 1,34-4,91) (67).

Los antipsicóticos pueden provocar diabetes mellitus, independientemente del aumento de peso y la adiposidad (39,42). En consecuencia, un modelo en el cual la diabetes mellitus provocada por antipsicótico se deba únicamente a los efectos obsoletos, es una simplificación excesiva (42). Estos fármacos parecen contribuir a la diabetes mellitus, tanto de manera indirecta, al inducir al aumento de peso, como directa, al promover la resistencia a la insulina. Los receptores de M3 desempeñan un papel decisivo en la regulación de la secreción de insulina a través de las vías colinérgicas periféricas y centrales (39). Por consiguiente, la diabetes mellitus provocada por los SGA en parte se debe al bloqueo de los receptores de M3 centrales y periféricos. La olanzapina y la clozapina, los SGA con el máximo riesgo para provocar diabetes mellitus, también poseen la mayor afinidad de unión a receptor de M3 (40). La inhibición de M3 puede conducir a una alteración inicial de la secreción de insulina y la homeostasis de glucosa que progresivamente desencadena una resistencia a la insulina y diabetes mellitus durante el tratamiento crónico (67).

Los datos de la bibliografía todavía no son concluyentes acerca de una posible relación entre los antidepresivos y la diabetes mellitus (23,68-71). Varios estudios (68,72-75) parecen indicar que el empleo (concomitante) de determinados antidepresivos conlleva un incremento del riesgo de desregulación de la glucosa o diabetes mellitus; otros no (76,77) (Tabla 2).

Un metanálisis reciente (78) reveló que los antidepresivos aumentaban la probabilidad de diabetes mellitus de nuevo inicio (OR = 1,50; IC del 95%: 1,08-2,10); HR = 1,19; IC del 95%: 1,08-1,32). Sin embargo, debido a que sólo se incluyeron estudios de observación en este análisis, no se pudo establecer una relación causal (71,78). Se necesitan estudios aleatoriza-

dos, controlados y prospectivos a largo plazo, para confirmar una posible relación de causa-efecto. Otro problema es que la depresión puede ser una variable de confusión en la relación entre los antidepresivos y el riesgo de diabetes mellitus: los antidepresivos pueden tener una repercusión en los factores relacionados con las enfermedades mentales relevantes al riesgo para diabetes mellitus, como la actividad física y el tipo de alimentación (71,79).

No obstante, hay indicios de que un incremento del riesgo de diabetes mellitus se relaciona con la utilización concomitante de antidepresivos tricíclicos e inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (SSRI) (OR = 1,89) (80), la utilización a largo plazo de antidepresivos tricíclicos (cociente de tasas de incidencia, IRR = 1,77) o SSRI (IRR = 2,06) en dosis diarias al menos moderadas (81), y el empleo de antidepresivos en pacientes con alto riesgo (82).

Algunos estudios (57) también indicaron que el empleo de estabilizadores afectivos se relaciona con diabetes mellitus (OR = 1,64) en pacientes con depresión mayor. De hecho, determinados estabilizadores afectivos, sobre todo el valproato, se han relacionado con incremento del riesgo de presentar resistencia a la insulina (83) (Tabla 2).

Cetoacidosis diabética

Aunque la cetoacidosis diabética (DKA), un trastorno potencialmente mortal (84), ocurre con más frecuencia en pacientes con diabetes de tipo 1 (65), puede ser la primera manifestación evidente de diabetes mellitus de tipo 2. Los síntomas consisten en aumento de la sed (polidipsia) y de la micción (poliuria), apetito excesivo (polifagia), náuseas, dolor abdominal y vómitos, deshidratación, respiración de Kussmaul, aliento a acetona ("afrutado parecido a manzana"), debilidad o letargia, confusión y estado de conciencia alerta (85).

La frecuencia de diabetes mellitus que se presenta como DKA en comparación con la población general es casi 10 tantos más alta en los pacientes con esquizofrenia (86). Los casos de DKA en pacientes que previamente no se conocían como diabéticos, incluidas varias muertes, se ha relacionado con el inicio del tratamiento con SGA (54,86). Si bien no se han dilucidado bien los mecanismos fundamentales, la DKA relacionada con antipsicóticos puede ocurrir poco después del inicio del tratamiento y ante la falta de aumento de peso (en un tercio de los casos manifestada por ningún aumento de peso o incluso por pérdida de peso) (85).

La DKA puede presentarse con casi todos los SGA. Sin embargo, por lo menos la mitad de los estudios afecta a individuos con polifármacos, lo que complica la atribución del riesgo a un antipsicótico específico (85). Se ha observado el máximo número de casos de DKA con la clozapina y la olanzapina. Sin embargo, también se han comunicado casos con quetiapina, risperidona e incluso con aripiprazol y ziprasidona (85,87), aunque no se pueden descartar efectos de orden o canalización (es decir, cambiar a los pacientes con alto riesgo a fármacos que conllevan menos riesgo).

Aunque la cetoacidosis diabética sigue siendo un efecto adverso de los SGA, los profesionales clínicos deben mantenerse a la expectativa, dado su inicio agudo y potencial letalidad (85).

Hipotiroidismo e hiperparatiroidismo

El hipotiroidismo es un efecto adverso frecuente del litio, que justifica una vigilancia continuada (Tabla 2). En un análisis sistemático reciente (40) se llegó a la conclusión de que, en comparación con placebo, el litio se relaciona con un aumento de las concentraciones de hormona estimulante de tiroides (TSH) (+4,00 U/ml, IC del 95%: 3,9-4,1) e hipotiroidismo sintomático (OR = 5,78; IC del 95%: 2,00-16,67).

Además, el litio puede producir efectos adversos sobre la glándula paratiroides. En comparación con el placebo, el litio se relacionó con un incremento de la hormona paratiroides (+7,32 pg/ml; IC del 95%: 3,42-11,23) y calcio sanguíneo (+0,09 mmol/l; IC del 95%: 0,02-0,17), pero los efectos en general son leves (40).

Aunque la quetiapina se ha relacionado con aumentos leves de la T4, las concentraciones de TSH estuvieron dentro de límites normales y los pacientes permanecieron eutiroideos (88).

Otros antipsicóticos, antidepresivos, el valproato y la carbamazepina no parecen afectar al funcionamiento tiroideo o paratiroides (Tabla 2).

Síndrome de secreción inadecuada de hormona antidiurética e hiponatremia

Los antipsicóticos al parecer se relacionan con un aumento de la prevalencia de hiponatremia (89,90), que a menudo se relaciona con polidipsia (Tabla 2).

Los antidepresivos, sobre todo los SSRI, se han relacionado con el síndrome de secreción inadecuada de hormona antidiurética y con hiponatremia (91) (Tabla 2). En un análisis sistemático reciente (92), se tuvo la limitación de variaciones en los diseños de estudio, poblaciones y umbrales utilizados, la frecuencia de hiponatremia difirió entre un 0,06% y un 40% para los SSRI y entre el 0,08% y el 70% para la venlafaxina. Las frecuencias para la mirtazapina y los antidepresivos tricíclicos fueron más bajas y las OR para los SSRI (1,5-21,6) fueron por lo general más altas que para los antidepresivos tricíclicos (1,1-4,9), pero se contó con mucha menos evidencia para los antidepresivos no SSRI. Los factores de riesgo de los pacientes que se identificaron fueron edad mayor (OR = 6,3) y uso concomitante de diuréticos (tiazidas) (OR = 11,2-13,5) (92). La carbamazepina y el valproato se han relacionado con hiponatremia en estudios de casos.

Tomando en cuenta lo antes señalado, se deben verificar los electrolitos en pacientes con antipsicóticos, antidepresivos o estabilizadores afectivos con deterioro del estado físico o mental por lo demás inexplicable (Tabla 2).

ENFERMEDADES CARDIOVASCULARES

Hipertensión

Aunque los antipsicóticos aumentan el peso corporal y se relacionan con la obesidad, su efecto sobre la presión arterial es menos acentuado que lo esperado. Esto posiblemente tiene que ver con sus efectos bloqueadores alfa-1(93), que pueden disminuir la presión arterial. No obstante, los criterios para la hipertensión del síndrome metabólico se cumplen con más frecuen-

cia en pacientes con esquizofrenia que en la población general (OR = 1,36; IC del 95%: 1,21 a 1,53) (16), al igual que en pacientes crónicos con esquizofrenia que reciben antipsicóticos (39,7%) que en los pacientes con primer episodio (30,4%) o no tratados (24,3%) (56). El riesgo elevado para cumplir el criterio de hipertensión en el síndrome metabólico también se observó en pacientes con depresión (22) y trastorno bipolar (47), siendo más alto el riesgo de síndrome metabólico en poblaciones que recibían antipsicóticos (Tabla 2).

Entre los antidepresivos, la venlafaxina es uno de los que más a menudo se relaciona con un incremento de la presión arterial (94), en tanto que se ha observado que la mirtazapina se relaciona con hipertensión menos que los antidepresivos tricíclicos (95) (Tabla 2). Por lo general, los estabilizadores afectivos no afectan a la presión arterial, a menos que la insuficiencia renal crónica provocada por el litio afecte a la distribución del volumen (Tabla 2).

Cardiopatía coronaria y accidente cerebrovascular

La evidencia preponderante señala que los pacientes con esquizofrenia, trastorno bipolar o depresión mayor tienen un riesgo significativamente más alto de morbilidad cardiovascular y mortalidad que sus homólogos de la población general (1,5,6,11,96-99). El riesgo es de aproximadamente 1,5 a 3 tantos más alto en pacientes con esquizofrenia y trastorno bipolar, y en promedio, 1,5 tantos más elevado en aquellos con depresión mayor. Por otra parte, las enfermedades cardiovasculares son la causa más frecuente de muerte en pacientes con EMG (100,101), y los riesgos son 10 tantos mayores que el suicidio (102). Es escasa la bibliografía sobre los desenlaces cardiovasculares relacionados con los antipsicóticos en pacientes con un EMG. Por otra parte, los datos son contradictorios.

Aunque en algunos estudios (103,104) se ha informado un mayor riesgo de enfermedades cardiovasculares en pacientes que utilizan antipsicóticos, en otros (105) no se ha comunicado tal relación (Tabla 2). En estudios de casos y testigos con pacientes ancianos, la probabilidad de accidentes cerebrovasculares en usuarios de antipsicóticos, en comparación con no usuarios, fue 1,3 a 2 tantos mayor, aproximadamente (106). El riesgo de accidente cerebrovascular es máximo durante las primeras semanas de tratamiento (104,106). Un metanálisis reciente de 20 estudios de cohortes de observación reveló que los adultos mayores (≥ 65 años) que utilizaban FGA no tenían un incremento estadísticamente significativo del riesgo (RR = 1,4; IC del 95%: 0,81-1,91) para accidente cerebrovascular, en comparación con los usuarios de SGA (107).

En escasos estudios se ha analizado la relación entre los antipsicóticos y el infarto de miocardio, lo cual sigue siendo debatido en virtud de los contextos clínicos y enfoques metodológicos heterogéneos (108,109). Algunos investigadores han identificado un incremento en el riesgo de infarto de miocardio en pacientes mayores (≥ 66 años) con o sin demencia (110,111) o pacientes con EMG (109,112) que utilizan antipsicóticos en comparación con sujetos de control (RR = 1,15-6,2) (110,111). En el estudio realizado por Lin et al (109) en una extensa muestra de pacientes con esquizofrenia, trastornos afectivos o demencia, las oportunidades relativas ajustadas del riesgo de infarto de miocardio agudo fueron 2,52 (IC del 95%: 2,37-2,68) para cual-

quier antipsicótico, 2,32 (IC del 95%: 2,17-2,47) para los FGA y 2,74 (IC del 95%: 2,49 a 3,02) para los SGA. Un metanálisis reciente reveló que los adultos mayores (≥ 65 años) que utilizaban FGA tenían más riesgo de infarto de miocardio (RR = 1,2; IC del 95%: 1,16 a 1,23) en comparación con los usuarios de SGA (107). Sin embargo, en otros estudios (por ejemplo, 112) no se identificó ninguna relación significativa entre el riesgo de infarto de miocardio y exposición a antipsicótico.

El riesgo de complicaciones cardiovasculares varía con los SGA individuales. Este riesgo al parecer es más bajo con aripiprazol y ziprasidona (113-115). Tomando en cuenta los SGA, un estudio de seguimiento de cinco años a nivel nacional basado en registro de todos los pacientes que presentaron su primer episodio de esquizofrenia, reveló una mayor probabilidad de padecimientos cardiovasculares en usuarios de levomepromazina (OR = 2,68; IC del 95%: 1,37-5,25; $p = 0,004$) (116).

Los datos sobre los efectos secundarios cardiovasculares agudos comparativos de los SGA en adultos más jóvenes son escasos. En un estudio reciente de cohortes a nivel nacional basado en registro (N = 48.625) (117), el riesgo de complicaciones cardiovasculares importantes (mortalidad cardiovascular, síndrome coronario agudo o accidente cerebrovascular isquémico) en pacientes ambulatorios psiquiátricos no ancianos (18 a 64 años) fue similar con risperidona, olanzapina y quetiapina al cabo de un año de iniciado el tratamiento. En otro estudio reciente de cohortes de captación de base de datos de reclamaciones en Estados Unidos, que incluyó a 284.234 adultos no ancianos de 18 a 65 años (118), los individuos durante el primer año de exposición a los SGA mostraron un mayor riesgo de hipertensión esencial (HR ajustados, AHR = 1,16; IC del 95%: 1,12-1,21), diabetes mellitus (AHR = 1,43; IC del 95%: 1,33-1,53), cardiopatía hipertensiva (AHR = 1,34; IC del 95%: 1,10-1,63), accidente cerebrovascular (AHR = 1,46; IC del 95%: 1,22-1,75), arteriopatía coronaria (AHR = 1,17; IC del 95%: 1,05-1,30) e hiperlipidemia (AHR = 1,12; IC del 95%: 1,07-1,17) que los que recibieron antidepresivos.

En comparación con individuos obesos sin un EMG, los pacientes obesos con EMG tienen un riesgo cardiovascular significativamente más alto (119). Esto plantea la posibilidad de que, además de los mecanismos relacionados con aumento de peso y obesidad, es posible que exista un efecto de los antipsicóticos sobre el riesgo cardiovascular. Por ejemplo, la disfunción del sistema nervioso autónomo desencadenada por la esquizofrenia, puede ser exacerbada por el tratamiento antipsicótico a través del bloqueo de los receptores de dopamina periféricos, lo que incrementa la actividad simpática (120). Un efecto directo de los antipsicóticos sobre la resistencia a la insulina, que ocasiona intolerancia a la glucosa es otro posible mecanismo que contribuye a un mayor riesgo de enfermedades cardiovasculares (121).

Los posibles efectos cardiovasculares de los antidepresivos tricíclicos están bien documentados. Pueden causar hipotensión ortostática, lentificación de la conducción cardíaca y aumento de la frecuencia cardíaca y, por consiguiente, es mejor evitarlos en pacientes con enfermedades cardiovasculares preexistentes (122). Los SSRI al parecer conllevan una mejor tolerabilidad cardiovascular (123,124) (Tabla 2). No obstante, en pacientes con factores de alto riesgo, los SSRI (es decir, citalopram) (125,126) pueden asociarse a prolongación del QTc moderada. Los inhibidores de la recaptación de serotonina y

noradrenalina (SNRI) se asocian a un aumento pequeño de la presentación de efectos adversos cardiovasculares (hipertensión, taquicardia e hipotensión ortostática), en tanto que en dosis terapéuticas no parecen ocasionar prolongación del QTc (122). Aunque el litio puede tener algunos efectos en la conducción cardiaca, en general, se puede utilizar sin riesgo en pacientes con cardiopatía (123) (Tabla 2).

Miocarditis

La miocarditis es un riesgo potencial del tratamiento con clozapina y se presenta a menudo en una etapa temprana del tratamiento y en pacientes masculinos jóvenes (127). Por consiguiente, la vigilancia electrocardiográfica sistemática durante las primeras cuatro semanas, y la suspensión de la clozapina cuando se presente miocarditis, ayudan a evitar los fallecimientos (128). Sin embargo, los estudios de casos indican que la readministración de clozapina ajustando con más lentitud la dosis puede ser eficaz en la mayor parte de los casos notificados (129).

Muerte cardiaca súbita

Se ha comunicado que los pacientes con esquizofrenia tienen dos a cuatro veces más probabilidades de presentar muerte cardiaca súbita (SCD) que la población general (130,131). Aunque aún no se han esclarecido los motivos de este incremento en el riesgo, la susceptibilidad individual (por ejemplo, arteriopatía coronaria subyacente (101) y la mayor prevalencia de las anomalías electrocardiográficas de Brugada (131)) parecen ser factores relevantes. Otros factores de riesgo importantes adicionales son los relacionados con el estilo de vida no saludable y los fármacos psicoactivos.

La relación entre SCD y fármacos psicoactivos específicos se ha explicado por la prolongación de la repolarización ventricular (prolongación de QTc), que predispone al paciente a taquiarritmias ventriculares potencialmente mortales (es decir, taquicardia ventricular polimorfa —torsades de pointes— TdPs) (132). Existe el consenso de que los valores de QTc de más de 500 mseg o un incremento absoluto de ≥ 60 mseg, en comparación con el inicio sin fármacos, incrementan significativamente el riesgo de que los pacientes presenten TdP y SCD (126,133). Sin embargo, aunque existe un vínculo entre QTc y TdPs, este no es lineal ni directo (126). De hecho, las TdP pueden ocurrir a dosis terapéuticas de antipsicóticos o antidepresivos, con un intervalo QTc de < 500 mseg (134).

Los pacientes que utilizan FGA o SGA tienen un mayor riesgo de SCD que los no usuarios, con o sin alguna enfermedad psiquiátrica, y los cocientes fluctúan de 1,5 a 5,8, lo que depende del tipo de antipsicótico y de lo restrictivo de la definición de SCD (11,131,135,136). En el estudio más extenso hasta la fecha (459.614 usuarios de antipsicóticos iniciales) se informó una frecuencia de SCD de 3,4 por 1000 años-persona (137). Los antipsicóticos con un mayor riesgo de prolongación del intervalo QTc comprenden tioridazina (máximo riesgo), pimozida, droperidol, mesoridazina y haloperidol IV (dosis acumulada total > 2 mg) entre los FGA (126,133) y sertindol, amisulprida y ziprasidona entre los SGA (32,133). Se considera que la prolongación del intervalo QTc con lurasidona y aripiprazol no tiene significación clínica (32,133). La prolongación de QTc asociada a la asenapina y a la iloperidona es compatible a la asociada a risperidona, olanzapina y quetiapina (32,133) (Tabla 2).

Según un metanálisis reciente, los SSRI, en comparación con placebo, conllevan un incremento estadísticamente significativo (pero clínicamente no relevante para la mayoría de los pacientes) dependiente de la dosis en el intervalo QTc (+6,10 milisegundos; IC del 95%: 3,47-8,63; $p < 0,001$) (125). El máximo efecto parece relacionarse con citalopram (138). Los antidepresivos tricíclicos prolongan el intervalo QTc en mayor medida que los SSRI en un factor de más de dos (125).

Los estudios que vinculan los antipsicóticos y los antidepresivos a un incremento del riesgo de SCD, parecen indicar una relación dependiente de la dosis (135,139).

Se han informado casos de TdP con los antipsicóticos, los antidepresivos tricíclicos y los SSRI. Utilizando datos del Sistema de Notificación de Efectos Adversos de la FDA (FAERS), el proyecto Potencial Arritmógeno de los Fármacos (ARITMO) (140,141), clasificó después de la ziprasidona a otros cinco (amisulprida, clozapina, olanzapina, quetiapina y risperidona) como los que tendían a producir más taquicardia supraventricular en entorchado. Sin embargo, estos antipsicóticos (con excepción de la amisulprida y probablemente la quetiapina), se han relacionado con un potencial de prolongación de QTc de interés clínico cuestionable (133).

La TdP relacionada con los SSRI es un fenómeno muy infrecuente: se han comunicado muy pocos casos (142). Sin embargo, añadir SSRI a los SGA, aunque muy raras veces, puede contribuir a TdP (143). No se han comunicado casos de TdP provocadas por litio (139).

Notablemente, la cardiopatía coronaria subyace a la mayor parte de las SCD (144). Una recomendación reciente llega a la conclusión de que no es indispensable llevar a cabo la vigilancia electrocardiográfica como un requisito previo para iniciar el tratamiento antipsicótico, ante la falta de factores de riesgo cardiaco, a menos que se haya establecido que el antipsicótico prescrito conlleva más riesgo de TdP y SCD (133) (Tabla 2).

ENFERMEDADES DE LAS VÍAS RESPIRATORIAS

Neumonía

Hace un siglo, las enfermedades respiratorias como la neumonía y la tuberculosis, contribuían a la mayor parte de los fallecimientos en personas con EMG que vivían en centros asistenciales (145). Hoy día, todavía son más frecuentes en estos individuos, en comparación con la población general y figuran entre las causas más frecuentes de muerte (146-149).

No sólo tener una enfermedad mental grave, sino también el empleo de psicoactivos, representa un factor de riesgo para enfermedades de las vías respiratorias. Un incremento dependiente de la dosis en el riesgo de neumonía se relaciona con el empleo activo de SGA en pacientes con esquizofrenia (RR ajustado ARR = 1,69; IC del 95%: 1,43-2,01 frente a no usuarios) (150,151) y trastorno bipolar (ARR = 2,07; IC del 95%: 1,58-2,71 frente a no usuarios) (152). Asimismo, la utilización actual de SGA y FGA en pacientes mayores sin EMG, al parecer se relaciona con un incremento dependiente de la dosis en el riesgo de neumonía (153-157).

En los pacientes con esquizofrenia, sobre todo la utilización actual de clozapina se relaciona con un incremento dependiente de la dosis en el riesgo de neumonía (ARR = 3,18; IC del 95%: 2,62-3,86; $p < 0,001$), aunque este riesgo es moderado para la olanzapina, la quetiapina y la risperidona (ARR entre 1,32 y 1,83; $p < 0,001$), en comparación con los pacientes que en la actualidad no están utilizando antipsicóticos (159) (Tabla 2). En pacientes con trastorno bipolar, la utilización actual de clozapina (ARR = 2,59; $p < 0,01$), así como el empleo actual de olanzapina y haloperidol, se relacionaron con cocientes de riesgo dependientes de dosis para la neumonía mayores de 2,50. Además, la neumonía tuvo una evolución más prolongada en estos pacientes, durante el periodo de administración de cada uno de estos fármacos (151).

Con los antidepresivos no se identificó ningún incremento del riesgo de neumonía en la mayor parte de los estudios (Tabla 2).

Al parecer no existe una relación significativa entre los estabilizadores afectivos y la neumonía, y el litio incluso tiene un efecto protector dependiente de la dosis (152) (Tabla 2). Sin embargo, la combinación de estabilizadores afectivos y SGA o FGA conlleva un incremento del riesgo. Entre las combinaciones de fármacos, olanzapina más carbamazepina tuvieron el máximo riesgo (ARR = 11,88; $p < 0,001$), seguida de clozapina más ácido valproico (RR = 4,80; $p < 0,001$) (152).

Aunque sigue habiendo conjeturas en torno a los posibles mecanismos de la neumonía provocada por fármacos (153), es posible que intervenga el antagonismo de H1 por la clozapina y la olanzapina, que provoca sedación, y el antagonismo de M1, que ocasiona sequedad de la boca, dilatación del esófago e hipomotilidad, así como el efecto sedante aditivo de la carbamazepina o el ácido valproico (152).

ENFERMEDADES DIGESTIVAS

Enfermedades hepáticas

Las anomalías en las pruebas funcionales hepáticas en pacientes que reciben antipsicóticos son comunes, pero suelen ser leves y transitorias. Según un análisis sistemático (159), la mediana del porcentaje de pacientes con alguna prueba funcional hepática anormal con cualquier antipsicótico fue de un 32% (rango: 5%-78%). Sin embargo, el porcentaje mediano de pacientes con incrementos clínicamente significativos (es decir, > 3 tantos por arriba del límite superior de lo normal para alanina aminotransferasa, aspartato aminotransferasa, gamma-glutamiltanspeptidasa o > 2 tantos el límite superior que lo normal para la fosfatasa alcalina) fue de un 4% (rango 0-15%) (Tabla 2). Las anomalías fueron generalmente asintomáticas, se originaron al cabo de seis semanas de iniciar un antipsicótico y no se agravaron ni se resolvieron con el tratamiento continuado. La prueba funcional hepática anormal, con más frecuencia fue la de las transaminasas y no hubo ninguna diferencia clara entre los FGA y los SGA.

Raras veces los antipsicóticos se han relacionado con lesión hepática grave o mortal. El FGA clorpromazina se ha implicado más ampliamente en la lesión hepática grave por colestasis. Existen tres mecanismos principales por los cuales los antipsicóticos pueden asociarse a lesión hepática: al alterar la secreción de bilis, originando colestasis; al ejercer un efecto tóxico

directo sobre los hepatocitos; y al afectar indirectamente al hígado a través de la obesidad, lo que conduce a esteatosis hepática no alcohólica (159).

Entre un 0,5% y un 3% de los pacientes que reciben antidepresivos pueden presentar un incremento leve asintomático de las concentraciones séricas de aminotransferasa. Sin embargo, todos los antidepresivos pueden inducir a la hepatotoxicidad, sobre todo en los pacientes ancianos y en aquellos tratados con polifármacos (Tabla 2). Los antidepresivos con el máximo riesgo de hepatotoxicidad son iproniazida, nefazodona, fenelzina, venlafaxina, imipramina, amitriptilina, duloxepina, bupropión, trazodona, tianeptina y agomelatina (160-162). Los que tienen menos potencial son citalopram, escitalopram, paroxetina y fluvoxamina (162). La vigilancia de las pruebas funcionales hepáticas y la suspensión inmediata, tras el surgimiento de hallazgos de laboratorio anormales o signos o síntomas de disfunción hepática son decisivos, ya que casi todos los casos de daño hepático son reversibles cuando se detectan en una etapa temprana (162).

Entre los estabilizadores afectivos, la carbamazepina y el valproato se han relacionado con disfunción hepática y se han de evitar en pacientes con hepatopatía preexistente (163) (Tabla 2).

Estreñimiento

El estreñimiento grave que origina consecuencias importantes e incluso la muerte del paciente, puede ocurrir con determinados antipsicóticos. Las complicaciones comunicadas con más frecuencia son íleo paralítico, retención fecal, obstrucción intestinal y perforación intestinal (164).

El estreñimiento se ha comunicado más ampliamente con clozapina (123,164), aunque puede asociarse también a otros antipsicóticos (165) (Tabla 2). La prevalencia de estreñimiento en estudios aleatorizados controlados es de un 39,6% con zotepina, un 21,3% con clozapina, un 14,6% con haloperidol y un 12% con risperidona (166).

El estreñimiento es un efecto secundario frecuente de los antidepresivos tricíclicos, aunque no se asocia específicamente a la administración de estabilizadores afectivos (Tabla 2).

ENFERMEDADES HEMATOLÓGICAS

Leucocitopenia y agranulocitosis

Los antipsicóticos (sobre todo, pero no únicamente, la clozapina), los antidepresivos (por ejemplo, clomipramina e imipramina) y los estabilizadores afectivos (sobre todo carbamazepina) se han relacionado con leucocitopenia y agranulocitosis (167-170) (Tabla 2).

La clozapina (sobre todo en los primeros tres meses de tratamiento) y las fenotiazinas son las causas más frecuentes de neutropenia y agranulocitosis relacionadas con fármacos (169). El riesgo para la neutropenia y la agranulocitosis con clozapina es aproximadamente del 3% y el 1%, respectivamente; los pacientes mayores tienen un riesgo más alto (167,168). No se debe utilizar carbamazepina en combinación con clozapina, debido a que potencian la neutropenia y la agranulocitosis (169,170). Los fármacos antiinfecciosos, los inhibidores de la

bomba de protones y otros compuestos que actúan sobre el aparato digestivo también se han relacionado con efectos adversos hematológicos, cuando se prescriben simultáneamente con clozapina (171). Los antidepresivos no tricíclicos raras veces se relacionan con agranulocitosis.

Con el tratamiento adecuado, la mortalidad por la agranulocitosis provocada por fármacos en los países occidentales en la actualidad se acerca a un 5% (ha disminuido desde un 10%-16% en las últimas dos décadas) (167).

Trombocitopenia

Entre las clases de fármacos psicoactivos analizadas, sólo el valproato se ha asociado a trombocitopenia en un grado relevante (Tabla 2). La frecuencia puede ser del orden del 5% y es más probable a concentraciones séricas de valproato por arriba de 80 mcg/ml, sobre todo en las mujeres y en las personas mayores (172).

NEOPLASIAS

Cáncer de mama

En general, los pacientes con enfermedades mentales graves, sobre todo esquizofrenia, tienen tasas de cáncer más bajas que la población general (173), pese a un estilo de vida no saludable y a una mayor probabilidad de obesidad. Sin embargo, esta comparación se complica por el hecho de que casi todas las neoplasias malignas se acumulan con la edad y que las personas con EMG mueren en promedio de 15 a 25 años antes que la población general (11).

El cáncer de mama es una de las neoplasias malignas diagnosticadas con más frecuencia en todo el mundo (una de cada ocho mujeres tendrá un diagnóstico de este cáncer durante el curso de su vida), es la principal causa de muerte por cáncer en las mujeres y comienza en la adultez temprana (174-176). Dado que las mujeres con esquizofrenia tienen menos paridad (177,178) y mayores frecuencias de otros factores de riesgo documentados para cáncer de mama (obesidad, diabetes mellitus, estilo de vida no saludable, lo que incluye dependencia al alcohol y tabaquismo) se preveían mayores tasas de cáncer de mama en esta población. Sin embargo, los datos son contradictorios. Aunque varios estudios han demostrado un aumento del riesgo de cáncer de mama y de la tasa de mortalidad en mujeres con esquizofrenia (por ejemplo, 173,179,182), otros estudios han revelado una disminución o un incremento estadísticamente no significativo en el riesgo (por ejemplo, 183,184) (Tabla 2). Un metanálisis reciente de estudios de observación en personas con trastornos del sistema nervioso central, reveló que los pacientes con esquizofrenia mostraban una mayor presentación simultánea de cáncer de mama (magnitud de efecto = 1,25; IC del 95: 1,10-1,42) (185).

Datos experimentales y epidemiológicos apuntan cada vez más a la influencia de la prolactina en la carcinogénesis mamaria (186), lo que plantea dudas en torno a la posible relación entre los antipsicóticos que incrementan la prolactina y el riesgo de cáncer de mama. Sin embargo, la evidencia fundamental actual es muy escasa. La mayor parte de los estudios enfocados en pacientes

tratados con SGA (186) no revelaron un aumento de cáncer de mama. Una excepción es el estudio de cohortes realizados por Wang et al (187), en el cual 52.819 mujeres con antagonistas de dopamina antipsicóticos fueron comparadas con 55.289 mujeres que no estaban recibiendo antipsicóticos. Los autores descubrieron que, en comparación con las no usuarias, las mujeres que utilizaban antipsicóticos antagonistas de la dopamina tenían un riesgo 16% mayor (AHR = 1,16; IC del 95%: 1,07-1,26) de presentar cáncer de mama, con una relación dosis-respuesta directa. Como lo señalaron los autores, la magnitud del riesgo observado, aunque estadísticamente significativa, fue pequeña en términos absolutos (1.239 casos de cáncer de mama en el grupo de usuarias, frente a 1.228 casos en el grupo de no usuarias). Por otra parte, se estimó que hay una probabilidad de menos de un 14% de que una usuaria de antagonista de dopamina que presenta cáncer de mama, lo haga con base en su utilización de antipsicótico. Por consiguiente, los autores llegaron a la conclusión de que sus hallazgos "no justifican cambios en los esquemas de medicación antipsicótica de las pacientes" (187; pág. 1153).

Entre los SGA ha habido inquietudes en torno a que la risperidona, la amisulprida y la paliperidona, que se han relacionado con hiperprolactinemia (188), puedan incrementar el riesgo de cáncer de mama. Sin embargo, hasta el momento los resultados indican que estos compuestos no parecen incrementar este riesgo (189).

En un análisis sistemático (190) que comprendió 93 estudios (in vitro, estudios en animales y humanos) se evaluaron los efectos de los antipsicóticos (FGA más SGA) sobre la presentación de cáncer, de demostró que esta clase de fármacos no se pueden considerar un factor de riesgo para cáncer de mama en seres humanos. Además, algunos estudios describen mecanismos de protección contra el cáncer con los antipsicóticos (o los antidepresivos) (186,191,192). Por ejemplo, se ha demostrado in vitro que las fenotiazinas (que incrementan la prolactina) pueden aumentar el efecto del tamoxifeno, un fármaco quirúrgico de primera opción para pacientes con cáncer de mama, en las células de cáncer de mama humanas (193,194). Por consiguiente, hasta el presente no se dispone de evidencia rigurosa con respecto a un incremento del riesgo de cáncer de mama a consecuencia de la hiperprolactinemia provocada por los antipsicóticos (186,195).

Como la evidencia señala que los SSRI pueden incrementar la prolactina circulante por arriba del rango normal aceptado (20 ng/ml en hombres y 25 ng/ml en mujeres) (196-198) a través de factores de liberación de prolactina, como el péptido intestinal vasoactivo y la oxitocina (188), se ha cuestionado el riesgo de cáncer de mama relacionado con los antidepresivos. Sin embargo, en general los resultados no apoyan la vía mediada por la serotonina para la hipótesis de cáncer de mama por prolactina, independientemente del tipo de antidepresivo (198-200) (Tabla 2).

Prolactinoma

Aunque un estudio de farmacovigilancia planteó inquietudes en torno a la posible relación entre los antipsicóticos que aumentan la prolactina y los prolactinomas (201), se carece de pruebas de una relación causal (Tabla 2). Los posibles motivos para la relación observada comprenden una tasa de fondo del

5% al 10% de prolactinomas sintomáticos que se detectan más probablemente cuando las concentraciones elevadas de prolactina dan por resultado estudios de diagnóstico por imágenes del cerebro y la potencial clasificación incorrecta de hipertrofia hipofisaria, relacionada con la elevación de prolactina debida a antipsicóticos, como el prolactinoma (188). En pacientes con prolactinomas secretores y psicosis, el agonista D2 parcial aripiprazol puede ser muy útil (202).

ENFERMEDADES MUSCULOESQUELÉTICAS

Osteoporosis

La esquizofrenia y el trastorno bipolar se relacionan con una densidad mineral ósea (BMD) más baja y una mayor prevalencia de osteoporosis, en comparación con la población general (203-206). La causa de la pérdida de la BMD en estos pacientes es compleja (204,207). Es posible que intervengan factores de riesgo relacionados con el estilo de vida de los pacientes (por ejemplo, tabaquismo, disminución de la actividad física, abuso de alcohol, deficiencia de vitamina D y deficiencia de calcio, polidipsia) (203), así como el empleo de antipsicóticos (207,208). En varios análisis y metanálisis (209-213) se ha informado que la depresión (mayor) también se relaciona con una baja BMD y un incremento en el riesgo de fracturas.

Aunque las concentraciones de prolactina elevadas que provocan los antipsicóticos se han relacionado con un aumento del riesgo de osteoporosis (214) (Tabla 2), los datos clínicos que implican a la hiperprolactinemia provocada por antipsicótico como un posible factor de riesgo importante de la pérdida de hueso siguen siendo escasos y contradictorios (203,204). Un análisis (203) demostró que un 60% de los estudios en que se analiza la relación de la hiperprolactinemia provocada por antipsicótico y la pérdida de la BMD reveló algunos efectos de la hiperprolactinemia. Sin embargo, las muestras y los efectos fueron pequeños y sólo algunos estudios fueron prospectivos. Se considera que el incremento del riesgo de pérdida de peso provocado por la hiperprolactinemia es mediado por hipogonadismo (215) que desencadena concentraciones de hormonas sexuales anormalmente bajas, aunque algunos datos indican efectos directos de la prolactina sobre los osteoblastos humanos (216).

La mayor parte de los estudios y análisis (157,203,217-223) revelaron incrementos importantes en el riesgo de fracturas (OR entre 1,2 y 2,6) relacionados con los antipsicóticos. En comparación con los SGA, se descubrió un mayor riesgo de fractura para los FGA en algunos estudios (158,220,224), posiblemente debido a síntomas extrapiramidales que producen alteraciones de la marcha y de la movilidad y el equilibrio, que son factores de riesgo para las caídas (y, por consiguiente, fracturas) en adultos mayores (107). Sin embargo, otros estudios (105,219,225) no revelaron diferencias entre los FGA y los SGA. Asimismo, tampoco está claro si los SGA individuales difieren en cuanto al riesgo de caídas y fracturas (105,218,226).

Estudios longitudinales, transversales y de cohortes prospectivas, lo mismo que metanálisis, indican que los antidepresivos, sobre todo los SSRI, en dosis terapéuticas conllevan una disminución de la BMD y un aumento del riesgo de fracturas, sobre todo en adultos mayores (218,220-222,227-249) (Tabla 2). La BMD reducida también se ha identificado en adultos

jóvenes y niños a los que se prescribe SSRI (250,251). En el caso de los SSRI y los antidepresivos tricíclicos, se ha comunicado un creciente riesgo excesivo de fracturas conforme se incrementa la dosis (227,233,235), aunque este efecto no parece ser homogéneo en toda la clase de fármacos (227). El aumento del riesgo es máximo durante las etapas iniciales del tratamiento y se observa un incremento espectacular tras el inicio, que llega a su máximo al cabo de un mes para los tricíclicos y ocho meses para los SSRI (218), disminuyendo hacia lo inicial después de la suspensión (227,228).

El metanálisis más reciente (237), que combinó resultados de 13 estudios de cohortes y de casos y testigos calificados, reveló que los SSRI se relacionaban con un incremento significativo en el riesgo de fracturas (RR = 1,72; IC del 95%: 1,51-1,95; $p < 0,001$). Este incremento del riesgo también se observó en estudios que realizaron el ajuste con respecto a la depresión (RR = 1,74; IC del 95%: 1,28-2,36, $p < 0,001$) y con respecto a la BMD (RR = 1,70; IC del 95%: 1,28-2,25; $p < 0,001$). El tratamiento con SSRI también parece asociarse a un aumento del fracaso de implantes óseos, lo que señala la necesidad de una planificación cuidadosa del tratamiento quirúrgico en usuarios de SSRI (252). El efecto de los SSRI sobre la formación y la resorción de hueso al parecer está determinado por la estimación de varios receptores de 5-HT en los osteoblastos y los osteoclastos a través de vías endocrinas, autocrinas/paracrinas y neuronales (241,253,254).

El litio posiblemente se asocia a una disminución del riesgo de fracturas (255,256) (Tabla 2). El tratamiento a largo plazo con valproato en combinación con SGA en dosis bajas puede afectar de manera adversa a la BMD en mujeres premenopáusicas con trastorno bipolar (257). Por último, la utilización concomitante de un opioide o uno o varios antipsicóticos puede aumentar el riesgo de fracturas en pacientes ancianos (258,259).

OTRAS ENFERMEDADES FÍSICAS

Enfermedades renales

La nefrotoxicidad es un efecto secundario bien documentado del litio (260) (Tabla 2). Se ha descrito la insuficiencia renal aguda en la intoxicación por litio (261), pero la mayor inquietud es la posible evolución a la nefropatía en etapa terminal durante la utilización a largo plazo (262).

Sin embargo, se dispone de datos contradictorios en torno al efecto del litio sobre la función renal. En un análisis sistemático (263), en el que se investigaron los efectos del litio sobre la función renal en adultos mayores, y el metanálisis más extenso y más reciente hasta el presente (40), en que se evaluaron casi 6000 publicaciones sobre diversos aspectos de la potencial toxicidad del litio en pacientes con depresión o trastorno bipolar, se llegó a la conclusión de que se dispone de escasas pruebas de una reducción clínicamente relevante de la función renal en la mayoría de los pacientes y que es bajo el riesgo de insuficiencia renal en etapa terminal. Estos resultados son compatibles con un metanálisis previo (264). No obstante, la insuficiencia renal en etapa terminal sólo comienza a aparecer en algunos pacientes después del tratamiento continuado durante más de 15 a 20 años, en tanto que los metanálisis comprenden numerosos pacientes tratados por periodos más breves (265).

Por lo demás, varios estudios (266,267) sobre el tratamiento prolongado con litio han señalado que el riesgo de insuficiencia renal en etapa terminal podría no ser tan bajo.

Según el Grupo Internacional para el Estudio de los Pacientes Tratados con Litio, aproximadamente el 25% de los pacientes que reciben tratamiento con litio a mediano plazo (<15 años), así como la mayoría de los pacientes con tratamiento mediante litio a largo plazo (>15 años), presentan algún tipo de nefropatía crónica por litio (268). Sin embargo, este trastorno se manifiesta principalmente como alteración de la concentración urinaria con o sin poliuria, que generalmente tiene escasa relevancia clínica. En cambio, los pacientes con poliuria intensa tienen un mayor riesgo de intoxicación por litio, a consecuencia de las fluctuaciones en las concentraciones de sodio. Los efectos de la intoxicación por litio fluctúan desde cambios tubulares leves hasta necrosis tubular aguda, que por lo general es reversible cuando se retiran las cantidades excesivas de litio. No obstante, se considera que la intoxicación recidivante por litio favorece la nefropatía progresiva por litio (269). En consecuencia, la vigilancia periódica de la concentración de litio puede proteger contra la insuficiencia renal aguda y crónica y debiera ser obligatoria en los pacientes tratados con litio a largo plazo (269).

Trastornos del movimiento

En pacientes susceptibles, el tratamiento crónico con antipsicóticos puede originar trastornos del movimiento, que comprenden discinesia tardía, distonía tardía y acatisia tardía (270) (Tabla 2). Aunque los SGA al parecer tienen una reducción de cinco a seis tantos en el riesgo de discinesia tardía, en comparación con los FGA (271,272), el riesgo no es de cero. Además, las personas mayores (273) y aquellas con síntomas extrapiramidales o utilización de anticolinérgicos (271) tienen un riesgo elevado de presentar discinesia tardía.

Los antidepresivos, el litio y el valproato por lo general no se acompañan de discinesia tardía (Tabla 2). No obstante, los temblores y el mioclono, que pueden ocurrir con el litio y el valproato, respectivamente, pueden confundirse con discinesia tardía. Además, los trastornos del movimiento también se pueden presentar en forma endógena en pacientes con esquizofrenia (274) y otros fármacos como la metoclopramida (275) también conllevan un riesgo de discinesia tardía.

Trastornos convulsivos

Todos los antipsicóticos, sobre todo la clozapina, tienen el potencial de reducir el umbral epiléptico (276,277). Este efecto por lo general no es clínicamente relevante, pero depende de la dosis y aumenta bruscamente a dosis de clozapina de 500-600 mg/día, en tanto que las relaciones con las concentraciones sanguíneas de clozapina están menos claras (278). Cuando se presentan convulsiones, no son un motivo para suspender la clozapina; más bien, se debiera añadir valproato para la profilaxis de las convulsiones (ajustando la dosis de clozapina como sea necesario) (127).

Los antidepresivos también pueden disminuir el umbral para el riesgo de convulsiones (91,276) con un potencial epileptógeno intermedio para los antidepresivos tricíclicos y un

menor potencial epileptógeno para el bupropión (277), el cual todavía está contraindicado en personas con trastornos convulsivos (Tabla 2). El valproato y la carbamazepina, puesto que son fármacos antiepilépticos, disminuyen el riesgo convulsivo, en tanto que el litio, que a dosis más bajas puede incluso tener efectos protectores (279), puede desencadenar convulsiones cuando alcanza concentraciones tóxicas.

CONCLUSIONES

Los pacientes con padecimientos mentales graves tienen más riesgo de enfermedades físicas y una mortalidad más temprana relacionada (11,280). Además de los factores relacionados con las enfermedades mentales, las discrepancias en el acceso a la atención a la salud y la utilización, así como el estilo de vida no saludable, los fármacos psicoactivos pueden contribuir al surgimiento o el agravamiento de las enfermedades físicas. En este análisis se resumen los datos recientes sobre el efecto de los antipsicóticos, los antidepresivos y los estabilizadores afectivos en la salud física y la enfermedad en pacientes con esquizofrenia, depresión mayor y trastorno bipolar.

En general, los efectos adversos sobre la salud física son máximos con los antipsicóticos, seguidos de los estabilizadores afectivos, los antidepresivos tricíclicos y los antidepresivos más nuevos. Sin embargo, los efectos varían mucho entre los compuestos individuales y son relevantes las interacciones con los factores del hospedero subyacentes. Las dosis más altas, los polifármacos y el tratamiento de las personas vulnerables (por ejemplo, ancianos o niños) pueden asociarse a un mayor efecto sobre casi todas las enfermedades físicas.

Aunque los antipsicóticos tienen el máximo potencial para afectar de manera adversa a la salud física, es importante señalar que varios estudios extensos a nivel nacional, que proporcionan datos generalizables han señalado que la mortalidad por todas las causas es más alta en pacientes con esquizofrenia que no reciben antipsicóticos (4,281). Por otra parte, la clozapina (4) los antidepresivos (282) y el litio (283), así como los antiepilépticos (284), conllevan una disminución de la mortalidad por suicidio. Por consiguiente, es preciso ponderar los riesgos potenciales de los antipsicóticos, los antidepresivos y los estabilizadores afectivos, tomando en cuenta el riesgo de los trastornos psiquiátricos para los cuales se utilizan y los posibles beneficios duraderos que pueden producir estos fármacos.

No obstante, la mayor atención al posible efecto de fármacos psicoactivos sobre la salud física de personas con EMG puede ayudar a los profesionales clínicos en la selección de tratamientos apropiados para pacientes individuales, cuyos factores de riesgo independientes de la medicación para trastornos específicos precisan especial consideración. Asimismo, el conocimiento de los efectos específicos de los fármacos puede ayudar a implementar estrategias de vigilancia y tratamiento adecuadas, dirigidas a mejorar los resultados en la salud física igual que la mental de estas poblaciones, por lo general desfavorecida.

Agradecimiento

Los primeros dos autores contribuyeron en igual proporción a este trabajo.

Bibliografía

1. Brown S, Kim M, Mitchell C et al. Twenty-five year mortality of a community cohort with schizophrenia. *Br J Psychiatry* 2010;196:116-21.
2. Roshanaei-Moghaddam B, Katon W. Premature mortality from general medical illnesses among persons with bipolar disorder: a review. *Psychiatr Serv* 2009;60:147-56.
3. Laursen TM. Life expectancy among persons with schizophrenia or bipolar affective disorder. *Schizophr Res* 2011;131:101-4.
4. Tiihonen J, Lönnqvist J, Wahlbeck K et al. 11-year follow-up of mortality in patients with schizophrenia: a population-based cohort study (FIN11 study). *Lancet* 2009;374:620-7.
5. Miller C, Bauer MS. Excess mortality in bipolar disorders. *Curr Psychiatry Rep* 2014;16:499.
6. Ringen PA, Engh JA, Birkenaes AB et al. Increased mortality in schizophrenia due to cardiovascular disease – a non-systematic review of epidemiology, possible causes, and interventions. *Front Psychiatry* 2014;5:137.
7. Crump C, Sundquist K, Winkleby MA et al. Comorbidities and mortality in bipolar disorder: a Swedish national cohort study. *JAMA Psychiatry* 2013;70:931-9.
8. Laursen TM, Munk-Olsen T, Vestergaard M. Life expectancy and cardiovascular mortality in persons with schizophrenia. *Curr Opin Psychiatry* 2012;25:83-8.
9. Chesney E, Goodwin GM, Fazel S. Risks of all-cause and suicide mortality in mental disorders: a meta-review. *World Psychiatry* 2014;13:153-60.
10. Holt RI, Mitchell AJ. Diabetes mellitus and severe mental illness: mechanisms and clinical implications. *Nat Rev Endocrinol* 2015;11:79-89.
11. De Hert M, Correll CU, Bobes J et al. Physical illness in patients with severe mental disorders. I. Prevalence, impact of medications and disparities in health care. *World Psychiatry* 2011;10:52-77.
12. Gracious BL, Cook SR, Meyer AE et al. Prevalence of overweight and obesity in adolescents with severe mental illness: a cross-sectional chart review. *J Clin Psychiatry* 2010;71:949-54.
13. Luppino FS, de Wit LM, Bouvy PF et al. Overweight, obesity, and depression: a systematic review and meta-analysis of longitudinal studies. *Arch Gen Psychiatry* 2010;67:220-9.
14. McElroy SL, Keck PE, Jr. Obesity in bipolar disorder: an overview. *Curr Psychiatry Rep* 2012;14:650-8.
15. Cerimele JM, Katon WJ. Associations between health risk behaviors and symptoms of schizophrenia and bipolar disorder: a systematic review. *Gen Hosp Psychiatry* 2013;35:16-22.
16. Vancampfort D, Wampers M, Mitchell AJ 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;12:240-50.
17. Mitchell AJ, Vancampfort D, Sweers K et al. Prevalence of metabolic syndrome and metabolic abnormalities in schizophrenia and related disorders – a systematic review and meta-analysis. *Schizophr Bull* 2013;39:306-18.
18. Britvic D, Maric NP, Doknic M et al. Metabolic issues in psychotic disorders with the focus on first-episode patients: a review. *Psychiatr Danub* 2013;25:410-5.
19. Goldstein BI, Liu SM, Zivkovic N et al. The burden of obesity among adults with bipolar disorder in the United States. *Bipolar Disord* 2011;13:387-95.
20. McElroy SL, Keck PE, Jr. Metabolic syndrome in bipolar disorder: a review with a focus on bipolar depression. *J Clin Psychiatry* 2014;75:46-61.
21. Subramaniam M, Lam M, Guo ME et al. Body mass index, obesity, and psychopathology in patients with schizophrenia. *J Clin Psychopharmacol* 2014;34:40-6.
22. Vancampfort D, Correll CU, Wampers M et al. Metabolic syndrome and metabolic abnormalities in patients with major depressive disorder: a meta-analysis of prevalences and moderating variables. *Psychol Med* (in press).
23. Hasnain M, Vieweg WV, Hollett B. Weight gain and glucose dysregulation with second-generation antipsychotics and antidepressants: a review for primary care physicians. *Postgrad Med* 2012;124:154-67.
24. Bak M, Fransen A, Janssen J et al. Almost all antipsychotics result in weight gain: a meta-analysis. *PLoS One* 2014;9:e94112.
25. Leucht S, Corves C, Arber D et al. Second-generation versus first-generation antipsychotic drugs for schizophrenia: a meta-analysis. *Lancet* 2009;373:31-41.
26. Parsons B, Allison DB, Loebel A et al. Weight effects associated with antipsychotics: a comprehensive database analysis. *Schizophr Res* 2009;110:103-10.
27. Rummel-Kluge C, Komossa K, Schwarz S 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;123:225-33.
28. Fiedorowicz JG, Miller DD, Bishop JR et al. Systematic review and meta-analysis of pharmacological interventions for weight gain from antipsychotics and mood stabilizers. *Curr Psychiatry Rev* 2012;8:25-36.
29. De Hert M, Yu W, Detraux J et al. Body weight and metabolic adverse effects of asenapine, iloperidone, lurasidone and paliperidone in the treatment of schizophrenia and bipolar disorder: a systematic review and exploratory meta-analysis. *CNS Drugs* 2012;26:733-59.
30. De Hert M, Detraux J, van Winkel R et al. Metabolic and cardiovascular adverse effects associated with antipsychotic drugs. *Nat Rev Endocrinol* 2011;8:114-26.
31. Das C, Mendez G, Jagasia S et al. Second-generation antipsychotic use in schizophrenia and associated weight gain: a critical review and meta-analysis of behavioral and pharmacologic treatments. *Ann Clin Psychiatry* 2012;24:225-39.
32. Leucht S, Cipriani A, Spineli L et al. Comparative efficacy and tolerability of 15 antipsychotic drugs in schizophrenia: a multiple-treatments meta-analysis. *Lancet* 2013;382:951-62.
33. Yogaratnam J, Biswas N, Vadivel R et al. Metabolic complications of schizophrenia and antipsychotic medications – an updated review. *East Asian Arch Psychiatry* 2013;23:21-8.
34. Maayan L, Correll CU. Weight gain and metabolic risks associated with antipsychotic medications in children and adolescents. *J Child Adolesc Psychopharmacol* 2011;21:517-35.
35. O'Donoghue B, Schäfer MR, Becker J et al. Metabolic changes in first-episode early-onset schizophrenia with second-generation antipsychotics. *Early Interv Psychiatry* 2014;8:276-80.
36. De Hert M, Dobbelaere M, Sheridan EM et al. Metabolic and endocrine adverse effects of second-generation antipsychotics in children and adolescents: a systematic review of randomized, placebo controlled trials and guidelines for clinical practice. *Eur Psychiatry* 2011;26:144-58.
37. Patel JK, Buckley PF, Woolson S et al. Metabolic profiles of second-generation antipsychotics in early psychosis: findings from the CAFE study. *Schizophr Res* 2009;111:9-16.
38. Perez-Iglesias R, Martinez-Garcia O, Pardo-Garcia G et al. Course of weight gain and metabolic abnormalities in first treated episode of psychosis: the first year is a critical period for development of cardiovascular risk factors. *Int J Neuropsychopharmacol* 2014;17:41-51.
39. Deng C. Effects of antipsychotic medications on appetite, weight, and insulin resistance. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2013; 42: 545-63.
40. McKnight RF, Adida M, Budge K et al. Lithium toxicity profile: a systematic review and meta-analysis. *Lancet* 2012;379:721-8.

41. Blumenthal SR, Castro VM, Clements CC et al. An electronic health records study of long-term weight gain following antidepressant use. *JAMA Psychiatry* 2014;71:889-96.
42. Ballon JS, Pajvani U, Freyberg Z et al. Molecular pathophysiology of metabolic effects of antipsychotic medications. *Trends Endocrinol Metab* 2014;25:593-600.
43. Lopresti AL, Drummond PD. Obesity and psychiatric disorders: commonalities in dysregulated biological pathways and their implications for treatment. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2013;45:92-9.
44. Reynolds GP, Kirk SL. Metabolic side effects of antipsychotic drug treatment – pharmacological mechanisms. *Pharmacol Ther* 2010;125:169-79.
45. Serretti A, Mandelli L. Antidepressants and body weight: a comprehensive review and meta-analysis. *J Clin Psychiatry* 2010;71:1259-72.
46. Reynolds GP. Pharmacogenetic aspects of antipsychotic drug-induced weight gain – a critical review. *Clin Psychopharmacol Neurosci* 2012;10:71-7.
47. Vancampfort D, Vansteelandt K, Correll CU et al. Metabolic syndrome and metabolic abnormalities in bipolar disorder: a meta-analysis of prevalence rates and moderators. *Am J Psychiatry* 2013;170:265-74.
48. McIntyre RS, Soczynska JK, Konarski JZ et al. The effect of antidepressants on lipid homeostasis: a cardiac safety concern? *Expert Opin Drug Saf* 2006;5:523-37.
49. McIntyre RS, McElroy SL, Eudicone JM et al. A 52-week, double-blind evaluation of the metabolic effects of aripiprazole and lithium in bipolar I disorder. *Prim Care Companion CNS Disord* 2011;13(6).
50. Ezzaher A, Haj Mouhamed D, Mechri A et al. Thyroid function and lipid profile in bipolar I patients. *Asian J Psychiatry* 2011;4:139-43.
51. Casey DE, Daniel DG, Wassef AA et al. Effect of divalproex combined with olanzapine or risperidone in patients with an acute exacerbation of schizophrenia. *Neuropsychopharmacology* 2003;28:82-92.
52. Elmslie JL, Porter RJ, Joyce PR et al. Comparison of insulin resistance, metabolic syndrome and adiponectin in overweight bipolar patients taking sodium valproate and controls. *Aust N Z J Psychiatry* 2009;43:53-60.
53. Chang HH, Yang YK, Gean PW et al. The role of valproate in metabolic disturbances in bipolar disorder patients. *J Affect Disord* 2010;124:319-23.
54. Calkin CV, Gardner DM, Ransom T, Alda M. The relationship between bipolar disorder and type 2 diabetes: more than just comorbid disorders. *Ann Med* 2013;45:171-81.
55. Bai YM, Su TP, Chen MH et al. Risk of developing diabetes mellitus and hyperlipidemia among patients with bipolar disorder, major depressive disorder, and schizophrenia: a 10-year nationwide population-based prospective cohort study. *J Affect Disord* 2013;150:57-62.
56. Mitchell AJ, Vancampfort D, De Herdt A et al. Is the prevalence of metabolic syndrome and metabolic abnormalities increased in early schizophrenia?. A comparative meta-analysis of first episode, untreated and treated patients. *Schizophr Bull* 2013;39:295-305.
57. Chien IC, Wu EL, Lin CH et al. Prevalence of diabetes in patients with major depressive disorder: a population-based study. *Compr Psychiatry* 2012;53:569-75.
58. Sernyak MJ, Leslie DL, Alarcon RD et al. Association of diabetes mellitus with use of atypical neuroleptics in the treatment of schizophrenia. *Am J Psychiatry* 2002;159:561-6.
59. McEvoy JP, Meyer JM, Goff DC et al. Prevalence of the metabolic syndrome in patients with schizophrenia: baseline results from the Clinical Antipsychotic Trials of Intervention Effectiveness (CATIE) schizophrenia trial and comparison with national estimates from NHANES III. *Schizophr Res* 2005;80:19-32.
60. Smith M, Hokins D, Peveler R et al. First- versus second-generation antipsychotics and risk for diabetes in schizophrenia: systematic review and meta-analysis. *Br J Psychiatry* 2008;192:406-11.
61. Hartling L, Abou-Setta AM, Dursun S et al. Antipsychotics in adults with schizophrenia: comparative effectiveness of first-generation versus second-generation medications: a systematic review and meta-analysis. *Ann Intern Med* 2012;157:498-511.
62. Yood MU, DeLorenze G, Quesenberry CP, Jr. et al. The incidence of diabetes in atypical antipsychotic users differs according to agent – results from a multisite epidemiologic study. *Pharmacoeconom Drug Saf* 2009;18:791-9.
63. Nielsen J, Skadhede S, Correll CU. Antipsychotics associated with the development of type 2 diabetes in antipsychotic-naïve schizophrenia patients. *Neuropsychopharmacology* 2010;35:1997-2004.
64. Fleischhacker WW, Siu CO, Boden R et al. Metabolic risk factors in first-episode schizophrenia: baseline prevalence and course analysed from the European First-Episode Schizophrenia Trial. *Int J Neuropsychopharmacol* 2013;16:987-95.
65. Samaras K, Correll CU, Mitchell AJ et al. Diabetes risk potentially underestimated in youth and children receiving antipsychotics. *JAMA Psychiatry* 2014;71:209-10.
66. Bobo WV, Cooper WO, Stein CM et al. Antipsychotics and the risk of type 2 diabetes mellitus in children and youth. *JAMA Psychiatry* 2013;70:1067-75.
67. Weston-Green K, Huang XF, Deng C. Second generation antipsychotic-induced type 2 diabetes: a role for the muscarinic M3 receptor. *CNS Drugs* 2013;27:1069-80.
68. Deuschle M. Effects of antidepressants on glucose metabolism and diabetes mellitus type 2 in adults. *Curr Opin Psychiatry* 2013;26:60-5.
69. Kivimäki M, Batty GD. Antidepressant drug use and future diabetes risk. *Diabetologia* 2012;55:10-2.
70. Whiskey E, Taylor D. A review of the adverse effects and safety of noradrenergic antidepressants. *J Psychopharmacol* 2013;27:732-9.
71. Barnard K, Peveler RC, Holt RI. Antidepressant medication as a risk factor for type 2 diabetes and impaired glucose regulation: systematic review. *Diabetes Care* 2013;36:3337-45.
72. Yoon JM, Cho EG, Lee HK et al. Antidepressant use and diabetes mellitus risk: a meta-analysis. *Korean J Fam Med* 2013;34:228-40.
73. Ma Y, Balasubramanian R, Pagoto SL et al. Relations of depressive symptoms and antidepressant use to body mass index and selected biomarkers for diabetes and cardiovascular disease. *Am J Public Health* 2013;103:e34-43.
74. Andersohn F, Schade R, Suissa S et al. Long-term use of antidepressants for depressive disorders and the risk of diabetes mellitus. *Am J Psychiatry* 2009;166:591-8.
75. Kivimäki M, Hamer M, Batty GD et al. Antidepressant medication use, weight gain, and risk of type 2 diabetes: a population-based study. *Diabetes Care* 2010;33:2611-6.
76. Kivimäki M, Batty GD, Jokela M et al. Antidepressant medication use and risk of hyperglycemia and diabetes mellitus: a noncausal association? *Biol Psychiatry* 2011;70:978-84.
77. Lopez-Yarto M, Ruiz-Mirazo E, Holloway AC et al. Do psychiatric medications, especially antidepressants, adversely impact maternal metabolic outcomes? *J Affect Disord* 2012;141:120-9.
78. Bhattacharjee S, Bhattacharya R, Kelley GA et al. Antidepressant use and new-onset diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Diabetes Metab Res Rev* 2013;29:273-84.
79. Wilkins TL, Sambamoorthi U. Antidepressant use, depression, lifestyle factors, and new-onset diabetes. *Int Clin Psychopharmacol* 2011;26:159-68.

80. Brown LC, Majumdar SR, Johnson JA. Type of antidepressant therapy and risk of type 2 diabetes in people with depression. *Diabetes Res Clin Pract* 2008;79:61-7.
81. Andersohn F, Schade R, Suissa S et al. Long-term use of antidepressants for depressive disorders and the risk of diabetes mellitus. *Am J Psychiatry* 2009;166:591-8.
82. Rubin RR, Ma Y, Marrero DG et al. Elevated depression symptoms, antidepressant medicine use, and risk of developing diabetes during the diabetes prevention program. *Diabetes Care* 2008;31:420-6.
83. Belcastro V, D'Egidio C, Striano P et al. Metabolic and endocrine effects of valproic acid chronic treatment. *Epilepsy Res* 2013;107:1-8.
84. Jin H, Meyer JM, Jeste DV. Atypical antipsychotics and glucose dysregulation: a systematic review. *Schizophr Res* 2004;71:195-212.
85. Guenette MD, Hahn M, Cohn TA et al. Atypical antipsychotics and diabetic ketoacidosis: a review. *Psychopharmacology* 2013;226:1-12.
86. Cohen D, Correll CU. Second-generation antipsychotic-associated diabetes mellitus and diabetic ketoacidosis: mechanisms, predictors, and screening need. *J Clin Psychiatry* 2009;70:765-6.
87. Baker RA, Pikalov A, Tran QV et al. Atypical antipsychotic drugs and diabetes mellitus in the US Food and Drug Administration Adverse Event Database: a systematic Bayesian signal detection analysis. *Psychopharmacol Bull* 2009;42:11-31.
88. Kelly DL, Conley RR. Thyroid function in treatment-resistant schizophrenia patients treated with quetiapine, risperidone, or fluphenazine. *J Clin Psychiatry* 2005;66:80-4.
89. Meulendijks D, Manesse CK, Jansen PA et al. Antipsychotic-induced hyponatraemia: a systematic review of the published evidence. *Drug Saf* 2010;33:101-14.
90. Manesse CK, van Puijenbroek EP, Jansen PA et al. Hyponatraemia as an adverse drug reaction of antipsychotic drugs: a case-control study in VigiBase. *Drug Saf* 2010;33:569-78.
91. Coupland CA, Dhiman P, Barton G et al. A study of the safety and harms of antidepressant drugs for older people: a cohort study using a large primary care database. *Health Technol Assess* 2011;15:1-202.
92. De Picker L, Van Den Eede F, Dumont G et al. Antidepressants and the risk of hyponatremia: a class-by-class review of literature. *Psychosomatics* 2014;55:536-47.
93. Correll CU. From receptor pharmacology to improved outcomes: individualising the selection, dosing, and switching of antipsychotics. *Eur Psychiatry* 2010;25(Suppl. 2):S12-21.
94. Stahl SM, Grady MM, Moret C et al. SNRIs: their pharmacology, clinical efficacy, and tolerability in comparison with other classes of antidepressants. *CNS Spectr* 2005;10:732-47.
95. Watanabe N, Omori IM, Nakagawa A et al. Safety reporting and adverse-event profile of mirtazapine described in randomized controlled trials in comparison with other classes of antidepressants in the acute-phase treatment of adults with depression: systematic review and meta-analysis. *CNS Drugs* 2010;24:35-53.
96. Bresee LC, Majumdar SR, Patten SB et al. Prevalence of cardiovascular risk factors and disease in people with schizophrenia: a population-based study. *Schizophr Res* 2010;117:75-82.
97. Weiner M, Warren L, Fiedorowicz JG. Cardiovascular morbidity and mortality in bipolar disorder. *Ann Clin Psychiatry* 2011;23:40-7.
98. Callaghan RC, Khizar A. The incidence of cardiovascular morbidity among patients with bipolar disorder: a population-based longitudinal study in Ontario, Canada. *J Affect Disord* 2010;122:118-23.
99. Fan Z, Wu Y, Shen J et al. Schizophrenia and the risk of cardiovascular diseases: a meta-analysis of thirteen cohort studies. *J Psychiatr Res* 2013;47:1549-56.
100. Lemogne C, Nabi H, Melchior M et al. Mortality associated with depression as compared with other severe mental disorders: a 20-year follow-up study of the GAZEL cohort. *J Psychiatr Res* 2013;47:851-7.
101. Sweeting J, Duflo J, Semsarian C. Postmortem analysis of cardiovascular deaths in schizophrenia: a 10-year review. *Schizophr Res* 2013;150:398-403.
102. Kisely S, Preston N, Xiao J et al. Reducing all-cause mortality among patients with psychiatric disorders: a population-based study. *CMAJ* 2013;185:E50-6.
103. Acharya T, Acharya S, Tringali S et al. Association of antidepressant and atypical antipsychotic use with cardiovascular events and mortality in a veteran population. *Pharmacotherapy* 2013;33:1053-61.
104. Hsieh PH, Hsiao FY, Gau SS et al. Use of antipsychotics and risk of cerebrovascular events in schizophrenic patients: a nested case-control study. *J Clin Psychopharmacol* 2013;33:299-305.
105. Huybrechts KF, Schneeweiss S, Gerhard T et al. Comparative safety of antipsychotic medications in nursing home residents. *J Am Geriatr Soc* 2012;60:420-9.
106. Sacchetti E, Turrina C, Valsecchi P. Cerebrovascular accidents in elderly people treated with antipsychotic drugs: a systematic review. *Drug Saf* 2010;33:273-88.
107. Jackson JW, Schneeweiss S, VanderWeele TJ et al. Quantifying the role of adverse events in the mortality difference between first and second-generation antipsychotics in older adults: systematic review and meta-synthesis. *PLoS One* 2014;9:e105376.
108. Brauer R, Douglas I, Smeeth L. The association between antipsychotic agents and the risk of myocardial infarction: a systematic review. *Br J Clin Pharmacol* 2011;72:871-8.
109. Lin ST, Chen CC, Tsang HY et al. Association between antipsychotic use and risk of acute myocardial infarction: a nationwide case-crossover study. *Circulation* 2014;130:235-43.
110. Pariente A, Fourrier-Reglat A, Ducruet T et al. Antipsychotic use and myocardial infarction in older patients with treated dementia. *Arch Intern Med* 2012;172:648-53.
111. Brauer R, Smeeth L, Anaya-Izquierdo K et al. Antipsychotic drugs and risks of myocardial infarction: a self-controlled case series study. *Eur Heart J* (in press).
112. Wu S-I, Kao K-L, Chen S-C et al. Antipsychotic exposure prior to acute myocardial infarction in patients with serious mental illness. *Acta Psychiatr Scand* 2015;131:213-22.
113. Darba J, Kaskens L, Aranda P et al. A simulation model to estimate 10-year risk of coronary heart disease events in patients with schizophrenia spectrum disorders treated with second-generation antipsychotic drugs. *Ann Clin Psychiatry* 2013;25:17-26.
114. Citrome L, Collins JM, Nordstrom BL et al. Incidence of cardiovascular outcomes and diabetes mellitus among users of second-generation antipsychotics. *J Clin Psychiatry* 2013;74:1199-206.
115. Stroup TS, Byerly MJ, Nasrallah HA 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;146:190-5.
116. Kiviniemi M, Suvisaari J, Koivumaa-Honkanen H et al. Antipsychotics and mortality in first-onset schizophrenia: prospective Finnish register study with 5-year follow-up. *Schizophr Res* 2013;150:274-80.
117. Pasternak B, Svanström H, Ranthe MF et al. Atypical antipsychotics olanzapine, quetiapine, and risperidone and risk of acute major cardiovascular events in young and middle-aged adults: a nationwide register-based cohort study in Denmark. *CNS Drugs* 2014;28:963-73.
118. Correll CU, Joffe BI, Rosen LM et al. Cardiovascular and cerebrovascular risk factors and events associated with second-generation

- tion antipsychotic compared to antidepressant use in a non-elderly adult sample: results from a claims-based inception cohort study. *World Psychiatry* 2015;14:55-62.
119. Ratliff JC, Palmese LB, Reutenauer EL et al. Obese schizophrenia spectrum patients have significantly higher 10-year general cardiovascular risk and vascular ages than obese individuals without severe mental illness. *Psychosomatics* 2013;54:67-73.
 120. Scigliano G, Ronchetti G. Antipsychotic-induced metabolic and cardiovascular side effects in schizophrenia: a novel mechanistic hypothesis. *CNS Drugs* 2013;27:249-57.
 121. Garcia-Tornadu I, Ornstei A, Chamson-Reig A et al. Disruption of the dopamine D2 receptor impairs insulin secretion and causes glucose intolerance. *Endocrinology* 2010;151:1441-50.
 122. Mago R, Tripathi N, Andrade C. Cardiovascular adverse effects of newer antidepressants. *Expert Rev Neurother* 2014;14:539-51.
 123. Sowden GL, Huffman JC. The impact of mental illness on cardiac outcomes: a review for the cardiologist. *Int J Cardiol* 2009;132:30-7.
 124. Khawaja IS, Westermeyer JJ, Gajwani P et al. Depression and coronary artery disease: the association, mechanisms, and therapeutic implications. *Psychiatry* 2009;6:38-51.
 125. Beach SR, Kostis WJ, Celano CM et al. Meta-analysis of selective serotonin reuptake inhibitor-associated QTc prolongation. *J Clin Psychiatry* 2014;75:e441-9.
 126. Beach SR, Celano CM, Noseworthy PA et al. QTc prolongation, torsades de pointes, and psychotropic medications. *Psychosomatics* 2013;54:1-13.
 127. Nielsen J, Correll CU, Manu P et al. Termination of clozapine treatment due to medical reasons: when is it warranted and how can it be avoided? *J Clin Psychiatry* 2013;74:603-13.
 128. Ronaldson KJ, Fitzgerald PB, Taylor AJ et al. Clinical course and analysis of ten fatal cases of clozapine-induced myocarditis and comparison with 66 surviving cases. *Schizophr Res* 2011;128: 161-5.
 129. Manu P, Sarpal D, Muir O et al. When can patients with potentially life-threatening adverse effects be rechallenged with clozapine? A systematic review of the published literature. *Schizophr Res* 2012;134:180-6.
 130. Ifteni P, Correll CU, Burtea V et al. Sudden unexpected death in schizophrenia: autopsy findings in psychiatric inpatients. *Schizophr Res* 2014;155:72-6.
 131. Blom MT, Cohen D, Seldenrijk A et al. Brugada syndrome ECG is highly prevalent in schizophrenia. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2014;7:384-91.
 132. Murray-Thomas T, Jones ME, Patel D et al. Risk of mortality (including sudden cardiac death) and major cardiovascular events in atypical and typical antipsychotic users: a study with the general practice research database. *Cardiovasc Psychiatry Neurol* 2013;2013:247486.
 133. Shah AA, Aftab A, Coverdale J. QTc prolongation with antipsychotics: is routine ECG monitoring recommended? *J Psychiatr Pract* 2014;20:196-206.
 134. Hasnain M, Vieweg WV. QTc Interval prolongation and torsades de pointes associated with second-generation antipsychotics and antidepressants: a comprehensive review. *CNS Drugs* 2014;28: 887-920.
 135. Ray WA, Chung CP, Murray KT et al. Atypical antipsychotic drugs and the risk of sudden cardiac death. *N Engl J Med* 2009;360:225-35.
 136. Weeke P, Jensen A, Folke F et al. Antipsychotics and associated risk of out-of-hospital cardiac arrest. *Clin Pharmacol Ther* 2014;96:490-7.
 137. Leonard CE, Freeman CP, Newcomb CW et al. Antipsychotics and the risks of sudden cardiac death and all-cause death: cohort studies in Medicaid and dually-eligible Medicaid-Medicare beneficiaries of five States. *J Clin Exp Cardiol* 2013;10 (Suppl. 6):1-9.
 138. Pae CU, Wang SM, Lee SJ et al. Antidepressant and QT interval prolongation, how should we look at this issue?. Focus on citalopram. *Expert Opin Drug Saf* 2014;13:197-205.
 139. Alvarez PA, Pahissa J. QT alterations in psychopharmacology: proven candidates and suspects. *Curr Drug Saf* 2010;5:97-104.
 140. Raschi E, Poluzzi E, Godman B et al. Torsadogenic risk of antipsychotics: combining adverse event reports with drug utilization data across Europe. *PLoS One* 2013;8:e81208.
 141. Poluzzi E, Raschi E, Koci A et al. Antipsychotics and torsadogenic risk: signals emerging from the US FDA Adverse Event Reporting System database. *Drug Saf* 2013;36:467-79.
 142. Kogut C, Crouse EB, Vieweg WV et al. Selective serotonin reuptake inhibitors and torsades de pointes: new concepts and new directions derived from a systematic review of case reports. *Ther Adv Drug Saf* 2013;4:189-98.
 143. Spina E, de Leon J. Clinically relevant interactions between newer antidepressants and second-generation antipsychotics. *Expert Opin Drug Metab Toxicol* 2014;10:721-46.
 144. Huertas-Vazquez A, Nelson CP, Guo X et al. Novel loci associated with increased risk of sudden cardiac death in the context of coronary artery disease. *PLoS One* 2013;8:e59905.
 145. Healy D, Le Noury J, Harris M et al. Mortality in schizophrenia and related psychoses: data from two cohorts, 1875-1924 and 1994-2010. *BMJ Open* 2012;2:e001810.
 146. Castagnini A, Foldager L, Bertelsen A. Excess mortality of acute and transient psychotic disorders: comparison with bipolar affective disorder and schizophrenia. *Acta Psychiatr Scand* 2013;128: 370-5.
 147. Weber NS, Fisher JA, Cowan DN et al. Psychiatric and general medical conditions comorbid with bipolar disorder in the National Hospital Discharge Survey. *Psychiatr Serv* 2011;62:1152-8.
 148. Lawrence D, Kisely S, Pais J. The epidemiology of excess mortality in people with mental illness. *Can J Psychiatry* 2010;55:752-60.
 149. Shen HN, Lu CL, Yang HH. Increased risks of acute organ dysfunction and mortality in intensive care unit patients with schizophrenia: a nationwide population-based study. *Psychosom Med* 2011;73:620-6.
 150. Kuo CJ, Yang SY, Liao YT et al. Second-generation antipsychotic medications and risk of pneumonia in schizophrenia. *Schizophr Bull* 2013;39:648-57.
 151. Haddad PM. Current use of second-generation antipsychotics may increase risk of pneumonia in people with schizophrenia. *Evid Based Ment Health* 2013;16:109.
 152. Yang SY, Liao YT, Liu HC et al. Antipsychotic drugs, mood stabilizers, and risk of pneumonia in bipolar disorder: a nationwide case-control study. *J Clin Psychiatry* 2013;74:e79-86.
 153. Trifiro G, Gambassi G, Sen EF et al. Association of community-acquired pneumonia with antipsychotic drug use in elderly patients: a nested case-control study. *Ann Intern Med* 2010;152: 418-25.
 154. Trifiro G. Antipsychotic drug use and community-acquired pneumonia. *Curr Infect Dis Rep* 2011;13:262-8.
 155. Gau JT, Acharya U, Khan S et al. Pharmacotherapy and the risk for community-acquired pneumonia. *BMC Geriatr* 2010;10:45.
 156. Star K, Bate A, Meyboom RH et al. Pneumonia following antipsychotic prescriptions in electronic health records: a patient safety concern? *Br J Gen Pract* 2010;60:e385-94.
 157. Pratt N, Roughead EE, Ramsay E et al. Risk of hospitalization for hip fracture and pneumonia associated with antipsychotic prescribing in the elderly: a self-controlled case-series analysis in an Australian health care claims database. *Drug Saf* 2011;34:567-75.
 158. Huybrechts KF, Rothman KJ, Silliman RA et al. Risk of death and hospital admission for major medical events after initiation of psychotropic medications in older adults admitted to nursing homes. *CMAJ* 2011;183:E411-9.

159. Marwick KF, Taylor M, Walker SW. Antipsychotics and abnormal liver function tests: systematic review. *Clin Neuropharmacol* 2012;35:244-53.
160. Voican CS, Corruble E, Naveau S et al. Antidepressant-induced liver injury: a review for clinicians. *Am J Psychiatry* 2014;171:404-15.
161. Stadlmann S, Portmann S, Tschopp S et al. Venlafaxine-induced cholestatic hepatitis: case report and review of literature. *Am J Surg Pathol* 2012;36:1724-8.
162. Park SH, Ishino R. Liver injury associated with antidepressants. *Curr Drug Saf* 2013;8:207-23.
163. Sedky K, Nazir R, Joshi A et al. Which psychotropic medications induce hepatotoxicity? *Gen Hosp Psychiatry* 2012;34:53-61.
164. De Hert M, Hudyana H, Dockx L et al. Second-generation antipsychotics and constipation: a review of the literature. *Eur Psychiatry* 2011;26:34-44.
165. Ozbilen M, Adams CE, Marley J. Anticholinergic effects of oral antipsychotic drugs of typicals versus atypicals over medium and long-term: systematic review and meta-analysis. *Curr Med Chem* 2012;19:5214-8.
166. Ozbilen M, Adams CE. Systematic overview of Cochrane reviews for anticholinergic effects of antipsychotic drugs. *J Clin Psychopharmacol* 2009;29:141-6.
167. Andre's E, Zimmer J, Mecili M et al. Clinical presentation and management of drug-induced agranulocytosis. *Expert Rev Hematol* 2011;4:143-51.
168. Schneider C, Corrigan R, Hayes D et al. Systematic review of the efficacy and tolerability of clozapine in the treatment of youth with early onset schizophrenia. *Eur Psychiatry* 2014;29:1-10.
169. Kripalani M, Shawcross J, Reilly J et al. Lithium and chronic kidney disease. *BMJ* 2009;339:b2452.
170. Hasan A, Falkai P, Wobrock T et al. World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) guidelines for biological treatment of schizophrenia, part 2: update 2012 on the long-term treatment of schizophrenia and management of antipsychotic-induced side effects. *World J Biol Psychiatry* 2013;14:2-44.
171. Shuman MD, Trigoboff E, Demler TL et al. Exploring the potential effect of polypharmacy on the hematologic profiles of clozapine patients. *J Psychiatr Pract* 2014;20:50-8.
172. Vasudev K, Keown P, Gibb I et al. Hematological effects of valproate in psychiatric patients: what are the risk factors? *J Clin Psychopharmacol* 2010;30:282-5.
173. Ji J, Sundquist K, Ning Y et al. Incidence of cancer in patients with schizophrenia and their first-degree relatives: a population-based study in Sweden. *Schizophr Bull* 2013;39:527-36.
174. Anothaisintawee T, Wiratkapun C, Lerdstitthichai P et al. Risk factors of breast cancer: a systematic review and meta-analysis. *Asia Pac J Publ Health* 2013;25:368-87.
175. Matsen CB, Neumayer LA. Breast cancer: a review for the general surgeon. *JAMA Surg* 2013;148:971-9.
176. DeSantis C, Ma J, Bryan L et al. Breast cancer statistics, 2013. *CA Cancer J Clin* 2014;64:52-62.
177. Zimbron J, Stahl D, Hutchinson G et al. Pre-morbid fertility in psychosis: findings from the AESOP first episode study. *Schizophr Res* 2014;156:168-73.
178. Power RA, Kyaga S, Uher R et al. Fecundity of patients with schizophrenia, autism, bipolar disorder, depression, anorexia nervosa, or substance abuse vs their unaffected siblings. *JAMA Psychiatry* 2013;70:22-30.
179. McGinty EE, Zhang Y, Guallar E et al. Cancer incidence in a sample of Maryland residents with serious mental illness. *Psychiatr Serv* 2012;63:714-7.
180. Lin GM, Chen YJ, Kuo DJ et al. Cancer incidence in patients with schizophrenia or bipolar disorder: a nationwide population-based study in Taiwan, 1997-2009. *Schizophr Bull* 2013;39:407-16.
181. Lin CY, Lane HY, Chen TT et al. Inverse association between cancer risks and age in schizophrenic patients: a 12-year nationwide cohort study. *Cancer Sci* 2013;104:383-90.
182. Ajdacic-Gross V, Tschopp A, Bopp M et al. Cancer comorbidity patterns in schizophrenia and psychotic disorders: a new methodological approach for unique databases. *Int J Methods Psychiatr Res* 2014;23:19-24.
183. Chou FH, Tsai KY, Su CY et al. The incidence and relative risk factors for developing cancer among patients with schizophrenia: a nine-year follow-up study. *Schizophr Res* 2011;129:97-103.
184. Osborn DP, Limburg H, Walters K et al. Relative incidence of common cancers in people with severe mental illness. Cohort study in the United Kingdom THIN primary care database. *Schizophr Res* 2013;143:44-9.
185. Catala-Lopez F, Suarez-Pinilla M, Suarez-Pinilla P et al. Inverse and direct cancer comorbidity in people with central nervous system disorders: a meta-analysis of cancer incidence in 577,013 participants of 50 observational studies. *Psychother Psychosom* 2014;83:89-105.
186. De Hert M, Peuskens J, Sabbe T et al. Relationship between prolactin, breast cancer risk and antipsychotics in patients with schizophrenia: a critical review. *Acta Psychiatr Scand* (in press).
187. Wang PS, Walker AM, Tsuang MT et al. Dopamine antagonists and the development of breast cancer. *Arch Gen Psychiatry* 2002;59:1147-54.
188. Peuskens J, Pani L, Detraux J et al. The effects of novel and newly approved antipsychotics on serum prolactin levels: a comprehensive review. *CNS Drugs* 2014;28:421-53.
189. Azoulay L, Yin H, Renoux C et al. The use of atypical antipsychotics and the risk of breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 2011;129:541-8.
190. Fond G, Macgregor A, Attal J et al. Antipsychotic drugs: pro-cancer or anti-cancer? A systematic review. *Med Hypotheses* 2012;79:38-42.
191. Bielecka AM, Obuchowicz E. Antidepressant drugs as a complementary therapeutic strategy in cancer. *Exp Biol Med* 2013;238:849-58.
192. Frick LR, Rapanelli M. Antidepressants: influence on cancer and immunity? *Life Sci* 2013;92:525-32.
193. Yde CW, Clausen MP, Bennetzen MV et al. The antipsychotic drug chlorpromazine enhances the cytotoxic effect of tamoxifen in tamoxifen-sensitive and tamoxifen-resistant human breast cancer cells. *Anticancer Drugs* 2009;20:723-35.
194. Huang L, Zhao S, Frasar JM et al. An integrated bioinformatics approach identifies elevated cyclin E2 expression and E2F activity as distinct features of tamoxifen resistant breast tumors. *PLoS One* 2011;6:e22274.
195. Rahman T, Clevenger CV, Kaklamani V et al. Antipsychotic treatment in breast cancer patients. *Am J Psychiatry* 2014;171:616-21.
196. Coker F, Taylor D. Antidepressant-induced hyperprolactinaemia: incidence, mechanisms and management. *CNS Drugs* 2010;24:563-74.
197. Madhusoodanan S, Parida S, Jimenez C. Hyperprolactinemia associated with psychotropics – a review. *Hum Psychopharmacol* 2010;25:281-97.
198. Ashbury JE, Levesque LE, Beck PA et al. Selective serotonin reuptake inhibitor (SSRI) antidepressants, prolactin and breast Cancer. *Front Oncol* 2012;2:177.
199. Cosgrove L, Shi L, Creasey DE et al. Antidepressants and breast and ovarian cancer risk: a review of the literature and researchers' financial associations with industry. *PLoS One* 2011;6:e18210.
200. Eom CS, Park SM, Cho KH. Use of antidepressants and the risk of breast cancer: a meta-analysis. *Breast Cancer Res Treat* 2012;136:635-45.

201. Szarfman A, Tonning JM, Levine JG et al. Atypical antipsychotics and pituitary tumors: a pharmacovigilance study. *Pharmacotherapy* 2006;26:748-58.
202. Hoffer ZS, Roth RL, Mathews M. Evidence for the partial dopamine-receptor agonist aripiprazole as a first-line treatment of psychosis in patients with iatrogenic or tumorogenic hyperprolactinemia. *Psychosomatics* 2009;50:317-24.
203. Kishimoto T, De Hert M, Carlson HE et al. Osteoporosis and fracture risk in people with schizophrenia. *Curr Opin Psychiatry* 2012;25:415-29.
204. Stubbs B, De Hert M, Sepehry AA et al. A meta-analysis of prevalence estimates and moderators of low bone mass in people with schizophrenia. *Acta Psychiatr Scand* 2014;130:470-86.
205. Wu H, Deng L, Zhao L et al. Osteoporosis associated with antipsychotic treatment in schizophrenia. *Int J Endocrinol* 2013; 2013: 167138.
206. Tsai K-Y, Lee C-C, Chou Y-M et al. The risks of major osteoporotic fractures in patients with schizophrenia: a population-based 10-year follow-up study. *Schizophr Res* 2014;159:322-8.
207. Okita K, Kanahara N, Nishimura M et al. Second-generation antipsychotics and bone turnover in schizophrenia. *Schizophr Res* 2014;157:137-41.
208. Crews MP, Howes OD. Is antipsychotic treatment linked to low bone mineral density and osteoporosis?. A review of the evidence and the clinical implications. *Hum Psychopharmacol* 2012;27: 15-23.
209. Bab IA, Yirmiya R. Depression and bone mass. *Ann NY Acad Sci* 2010;1192:170-5.
210. Aloumanis K, Mavroudis K. The “depressive” face of osteoporosis and the “osteoporotic” face of depression. *Hormones* 2013; 12:350-62.
211. Cizza G, Primma S, Csako G. Depression as a risk factor for osteoporosis. *Trends Endocrinol Metab* 2009;20:367-73.
212. Yirmiya R, Bab I. Major depression is a risk factor for low bone mineral density: a meta-analysis. *Biol Psychiatry* 2009;66:423-32.
213. Cizza G, Primma S, Coyle M et al. Depression and osteoporosis: a research synthesis with meta-analysis. *Horm Metab Res* 2010; 42:467-82.
214. Graham SM, Howgate D, Anderson W et al. Risk of osteoporosis and fracture incidence in patients on antipsychotic medication. *Expert Opin Drug Saf* 2011;10:575-602.
215. Holt RI. Osteoporosis in people with severe mental illness: a forgotten condition. *Maturitas* 2010;67:1-2.
216. Seriwatanachai D, Krishnamra N, van Leeuwen JP. Evidence for direct effects of prolactin on human osteoblasts: inhibition of cell growth and mineralization. *J Cell Biochem* 2009;107: 677-85.
217. Woolcott JC, Richardson KJ, Wiens MO et al. Meta-analysis of the impact of 9 medication classes on falls in elderly persons. *Arch Intern Med* 2009;169:1952-60.
218. Sørensen HJ, Jensen SO, Nielsen J. Schizophrenia, antipsychotics and risk of hip fracture: a population-based analysis. *Eur Neuropsychopharmacol* 2013;23:872-8.
219. Rigler SK, Shireman TI, Cook-Wiens GJ et al. Fracture risk in nursing home residents initiating antipsychotic medications. *J Am Geriatr Soc* 2013;61:715-22.
220. Oderda LH, Young JR, Asche CV et al. Psychotropic-related hip fractures: meta-analysis of first-generation and second-generation antidepressant and antipsychotic drugs. *Ann Pharmacother* 2012;46:917-28.
221. Huang AR, Mallet L, Rochefort CM et al. Medication-related falls in the elderly: causative factors and preventive strategies. *Drugs Aging* 2012;29:359-76.
222. Hill KD, Wee R. Psychotropic drug-induced falls in older people: a review of interventions aimed at reducing the problem. *Drugs Aging* 2012;29:15-30.
223. Jalbert JJ, Eaton CB, Miller SC et al. Antipsychotic use and the risk of hip fracture among older adults afflicted with dementia. *J Am Med Dir Assoc* 2010;11:120-7.
224. Pouwels S, van Staa TP, Egberts AC et al. Antipsychotic use and the risk of hip/femur fracture: a population-based case-control study. *Osteoporos Int* 2009;20:1499-506.
225. Mehta S, Chen H, Johnson ML et al. Risk of falls and fractures in older adults using antipsychotic agents: a propensity-matched retrospective cohort study. *Drugs Aging* 2010;27:815-29.
226. Chatterjee S, Chen H, Johnson ML et al. Risk of falls and fractures in older adults using atypical antipsychotic agents: a propensity score-adjusted, retrospective cohort study. *Am J Geriatr Pharmacother* 2012;10:83-94.
227. Rizzoli R, Cooper C, Reginster JY et al. Antidepressant medications and osteoporosis. *Bone* 2012;51:606-13.
228. Bruye`re O, Reginster JY. Osteoporosis in patients taking selective serotonin reuptake inhibitors: a focus on fracture outcome. *Endocrine* 2015;48:65-8.
229. Moura C, Bernatsky S, Abrahamowicz M et al. Antidepressant use and 10-year incident fracture risk: the population-based Canadian Multicentre Osteoporosis Study (CaMoS). *Osteoporos Int* 2014;25:1473-81.
230. Bakken MS, Engeland A, Engesaeter LB et al. Increased risk of hip fracture among older people using antidepressant drugs: data from the Norwegian Prescription Database and the Norwegian Hip Fracture Registry. *Age Ageing* 2013;42:514-20.
231. Rabenda V, Bruye`re O, Reginster JY. Risk of nonvertebral fractures among elderly postmenopausal women using antidepressants. *Bone* 2012;51:674-9.
232. Curtis JR, Yun H, Lange JL et al. Does medication adherence itself confer fracture protection? An investigation of the healthy adherer effect in observational data. *Arthritis Care Res* 2012;64: 1855-63.
233. Vestergaard P, Prieto-Alhambra D, Javaid MK et al. Fractures in users of antidepressants and anxiolytics and sedatives: effects of age and dose. *Osteoporos Int* 2013;24:671-80.
234. Rabenda V, Nicolet D, Beaudart C et al. Relationship between use of antidepressants and risk of fractures: a meta-analysis. *Osteoporos Int* 2013;24:121-37.
235. Zucker I, Chodick G, Grunhaus L et al. Adherence to treatment with selective serotonin reuptake inhibitors and the risk for fractures and bone loss: a population-based cohort study. *CNS Drugs* 2012;26:537-47.
236. Chen F, Hahn TJ, Weintraub NT. Do SSRIs play a role in decreasing bone mineral density? *J Am Med Dir Assoc* 2012;13: 413-7.
237. Wu Q, Bencaz AF, Hentz JG et al. Selective serotonin reuptake inhibitor treatment and risk of fractures: a meta-analysis of cohort and case-control studies. *Osteoporos Int* 2012;23:365-75.
238. Gagne JJ, Patrick AR, Mogun H et al. Antidepressants and fracture risk in older adults: a comparative safety analysis. *Clin Pharmacol Ther* 2011;89:880-7.
239. Diem SJ, Blackwell TL, Stone KL et al. Use of antidepressant medications and risk of fracture in older women. *Calcif Tissue Int* 2011;88:476-84.
240. Davidge Pitts CJ, Kearns AE. Update on medications with adverse skeletal effects. *Mayo Clin Proc* 2011;86:338-43.
241. Tsapakis EM, Gamie Z, Tran GT et al. The adverse skeletal effects of selective serotonin reuptake inhibitors. *Eur Psychiatry* 2012;27:156-69.
242. Blizotes M. Update in serotonin and bone. *J Clin Endocrinol Metab* 2010;95:4124-32.

243. Misra M, Le Clair M, Mendes N et al. Use of SSRIs may impact bone density in adolescent and young women with anorexia nervosa. *CNS Spectr* 2010;15:579-86.
244. Verdel BM, Souverein PC, Egberts TC et al. Use of antidepressant drugs and risk of osteoporotic and non-osteoporotic fractures. *Bone* 2010;47:604-9.
245. van den Brand MW, Pouwels S, Samson MM et al. Use of antidepressants and the risk of fracture of the hip or femur. *Osteoporos Int* 2009;20:1705-13.
246. von Heideken Wågert P, Gustafson Y, Kallin K et al. Falls in very old people: the population-based Umeå 85+ study in Sweden. *Arch Gerontol Geriatr* 2009;49:390-6.
247. Abrahamsen B, Brixen K. Mapping the prescriptiome to fractures in men – a national analysis of prescription history and fracture risk. *Osteoporos Int* 2009;20:585-97.
248. Ginzburg R, Rosero E. Risk of fractures with selective serotonin reuptake inhibitors or tricyclic antidepressants. *Ann Pharmacother* 2009;43:98-103.
249. Vestergaard P. Fracture risks of antidepressants. *Expert Rev Neurother* 2009;9:137-41.
250. Seifert CF, Wiltrout TR. Calcaneal bone mineral density in young adults prescribed selective serotonin reuptake inhibitors. *Clin Ther* 2013;35:1412-7.
251. Calarge CA, Zimmerman B, Xie D et al. A cross-sectional evaluation of the effect of risperidone and selective serotonin reuptake inhibitors on bone mineral density in boys. *J Clin Psychiatry* 2010;71:338-47.
252. Wu X, Al-Abedalla K, Rastikerdar E et al. Selective serotonin reuptake inhibitors and the risk of osseointegrated implant failure: a cohort study. *J Dent Res* 2014;93:1054-61.
253. Hodge JM, Wang Y, Berk M et al. Selective serotonin reuptake inhibitors inhibit human osteoclast and osteoblast formation and function. *Biol Psychiatry* 2013;74:32-9.
254. Sansone RA, Sansone LA. SSRIs: bad to the bone? *Innov Clin Neurosci* 2012;9:42-7.
255. Vestergaard P. Varying effects of psychotropic medications on fracture risk in older people. *Evid Based Ment Health* 2009;12: 25.
256. Zamani A, Omrani GR, Nasab MM. Lithium's effect on bone mineral density. *Bone* 2009;44:331-4.
257. Yang J, Joe SH, Lee MS et al. Effects of long-term combination treatment with valproate and atypical antipsychotics on bone mineral density and bone metabolism in premenopausal patients with bipolar disorder: a preliminary study. *Psychiatry Investig* 2011;8:256-61.
258. Nurminen J, Puustinen J, Piirtola M et al. Opioids, antiepileptic and anticholinergic drugs and the risk of fractures in patients 65 years of age and older: a prospective population-based study. *Age Ageing* 2013;42:318-24.
259. Nurminen J, Puustinen J, Piirtola M et al. Psychotropic drugs and the risk of fractures in old age: a prospective populationbased study. *BMC Public Health* 2010;10:396.
260. Baghdady NT, Banik S, Swartz SA et al. Psychotropic drugs and renal failure: translating the evidence for clinical practice. *Adv Ther* 2009;26:404-24.
261. Raja M. Lithium and kidney, 60 years later. *Curr Drug Saf* 2011; 6:291-303.
262. Tredget J, Kirov A, Kirov G. Effects of chronic lithium treatment on renal function. *J Affect Disord* 2010;126:436-40.
263. Rej S, Herrmann N, Shulman K. The effects of lithium on renal function in older adults – a systematic review. *J Geriatr Psychiatry Neurol* 2012;25:51-61.
264. Paul R, Minay J, Cardwell C et al. Meta-analysis of the effects of lithium usage on serum creatinine levels. *J Psychopharmacol* 2010;24:1425-31.
265. Müller-Oerlinghausen B, Bauer M, Grof P. Commentary on a recent review of lithium toxicity: what are its implications for clinical practice? *BMC Med* 2012;10:132.
266. Bendz H, Schön S, Attman PO et al. Renal failure occurs in chronic lithium treatment but is uncommon. *Kidney Int* 2009;77:219-24.
267. Grünfeld J-P, Rossier BC. Lithium nephrotoxicity revisited. *Nat Rev Nephrol* 2009;5:271-8.
268. International Group for The Study of Lithium Treated Patients. <http://www.igsli.org/general-information-on-lithium/adverse-effects-of-lithium-salts.html>.
269. Raedler TJ. Will lithium damage my kidneys? *J Psychiatry Neurosci* 2012;37:E5-6.
270. Lerner V, Miodownik C. Motor symptoms of schizophrenia: is tardive dyskinesia a symptom or side effect? A modern treatment. *Curr Psychiatry Rep* 2011;13:295-304.
271. Correll CU, Leucht S, Kane JM. Lower risk for tardive dyskinesia associated with second-generation antipsychotics: a systematic review of 1-year studies. *Am J Psychiatry* 2004;161:414-25.
272. Correll CU, Schenk EM. Tardive dyskinesia and new antipsychotics. *Curr Opin Psychiatry* 2008;21:151-6.
273. Woerner MG, Correll CU, Alvir JM et al. Incidence of tardive dyskinesia with risperidone or olanzapine in the elderly: results from a 2-year, prospective study in antipsychotic-naïve patients. *Neuropsychopharmacology* 2011;36:1738-46.
274. Pappa S, Dazzan P. Spontaneous movement disorders in antipsychotic-naïve patients with first-episode psychoses: a systematic review. *Psychol Med* 2009;39:1065-76.
275. Ehrenpreis ED, Deepak P, Sifuentes H et al. The metoclopramide black box warning for tardive dyskinesia: effect on clinical practice, adverse event reporting, and prescription drug lawsuits. *Am J Gastroenterol* 2013;108:866-72.
276. Haddad PM, Dursun SM. Neurological complications of psychiatric drugs: clinical features and management. *Hum Psychopharmacol* 2008;23(Suppl. 1):15-26.
277. Ruffmann C, Bogliun G, Beghi E. Epileptogenic drugs: a systematic review. *Expert Rev Neurother* 2006;6:575-89.
278. Remington G, Agid O, Foussias G et al. Clozapine and therapeutic drug monitoring: is there sufficient evidence for an upper threshold? *Psychopharmacology* 2013;225:505-18.
279. Young W. Review of lithium effects on brain and blood. *Cell Transplant* 2009;18:951-75.
280. Leucht S, Burkard T, Henderson J et al. Physical illness and schizophrenia: a review of the literature. *Acta Psychiatr Scand* 2007; 116:317-33.
281. Torniaainen M, Mittendorfer-Rutz E, Tanskanen A et al. Antipsychotic treatment and mortality in schizophrenia. *Schizophr Bull* 2015;41:656-63.
282. Tiihonen J, Suokas JT, Suvisaari JM et al. Polypharmacy with antipsychotics, antidepressants, or benzodiazepines and mortality in schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry* 2012;69:476-83.
283. Cipriani A, Hawton K, Stockton S et al. Lithium in the prevention of suicide in mood disorders: updated systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2013;346:f3646.
284. Gibbons RD, Hur K, Brown CH et al. Relationship between antiepileptic drugs and suicide attempts in patients with bipolar disorder. *Arch Gen Psychiatry* 2009;66:1354-60.

DOI 10.1002/wps.20204

31. Lee HJ, Goudarzi K, Baldwin B et al. The Combat Experience Log: a web-based system for the in theater assessment of war zone stress. *J Anxiety Disord* 2011;25:794-800.
32. King DW, King LA, Voight DS. Manual for the Deployment Risk and Resilience Inventory (DRRI): a collection of measures for studying deployment related experiences of military veterans. Boston: National Center for PTSD, 2003.
33. Bliese PD, Wright KM, Adler AB et al. Validating the primary care posttraumatic stress disorder screen and the posttraumatic stress disorder checklist with soldiers returning from combat. *J Consult Clin Psychol* 2008;76:272-81.
34. Andresen EM, Malmgren JA, Carter WB et al. Screening for depression in well older adults: evaluation of a short form of the CES-D (Center for Epidemiologic Studies Depression Scale). *Am J Prev Med* 1994;10:77-84.
35. Eaton W, Smith C, YbarraMet al. Center for Epidemiologic Studies Depression Scale: review and revision (CESD and CESD-R). In: Maruish M (ed). *The use of psychological testing for treatment planning and outcomes assessment*, 3rd ed. Mahwah: Lawrence Erlbaum, 2004:363-77.
36. Rogers NL, Cole SA, Lan HC et al. New saliva DNA collection method compared to buccal cell collection techniques for epidemiological studies. *Am J Hum Biol* 2007;19:319-26.
37. Zalsman G, Huang Y-Y, Oquendo MA et al. Association of a triallelic serotonin transporter gene promoter region (5-HTTLPR) polymorphism with stressful life events and severity of depression. *Am J Psychiatry* 2006;163:1588-93.
38. Telch MJ, Rosenfield D, Lee H et al. Emotional reactivity to a single inhalation of 35% carbon dioxide and its association with later symptoms of post-traumatic stress and anxiety in soldiers deployed to Iraq. *Arch Gen Psychiatry* 2012;69:1161-8.
39. Hariri AR, Drabant EM, Munoz KE et al. A susceptibility gene for affective disorders and the response of the human amygdala. *Arch Gen Psychiatry* 2005;62:146-52.
40. Hedeker D, Gibbon RD. *Longitudinal data analysis*. Hoboken: Wiley-Interscience, 2006.
41. Aiken LS, West SG. *Multiple regression: testing and interpreting interactions*. Newbury Park: Sage, 1991.
42. Holmes A, Lit Q, Murphy DL et al. Abnormal anxiety-related behavior in serotonin transporter null mutant mice: the influence of genetic background. *Genes Brain Behav* 2003;2:365-80.
43. Rona RJ, Fear NT, Hull L et al. Mental health consequences of overstretch in the UK armed forces: first phase of a cohort study. *BMJ* 2007;335:603.
44. Shen YC, Arkes J, Pilgrim J. The effects of deployment intensity on post-traumatic stress disorder: 2002-2006. *Mil Med* 2009;174:217-23.
45. Caspi A, Sugden K, Moffitt TE et al. Influence of life stress on depression: moderation by a polymorphism in the 5-HTT gene. *Science* 2003;301:386-9.
46. Kendler KS, Kuhn JW, Vittum J et al. The interaction of stressful life events and a serotonin transporter polymorphism in the prediction of episodes of major depression: a replication. *Arch Gen Psychiatry* 2005;62:529-35.
47. Jacobs N, Kenis G, Peeters F et al. Stress-related negative affectivity and genetically altered serotonin transporter function: evidence of synergism in shaping risk of depression. *Arch Gen Psychiatry* 2006;63:989-96.
48. Wilhelm K, Mitchell PB, Niven H et al. Life events, first depression onset and the serotonin transporter gene. *Br J Psychiatry* 2006;188:210-5.
49. Jaffee SR, Price TS. Gene-environment correlations: a review of the evidence and implications for prevention of mental illness. *Mol Psychiatry* 2007;12:432-42.
50. Kolkow TT, Spira JL, Morse JS et al. Post-traumatic stress disorder and depression in health care providers returning from deployment to Iraq and Afghanistan. *Mil Med* 2007;172:451-5.
51. McKeever VM, Huff ME. A diathesis-stress model of posttraumatic stress disorder: ecological, biological, and residual stress pathways. *Rev Gen Psychol* 2003;7:237.
52. Watson D, Clark LA. Negative affectivity: the disposition to experience aversive emotional states. *Psychol Bull* 1984;96:465-90.
53. Lesch K-P, Bengel D, Heils A et al. Association of anxiety-related traits with a polymorphism in the serotonin transporter gene regulatory region. *Science* 1996;274:1527.
54. Hariri AR, Mattay VS, Tessitore A et al. Serotonin transporter genetic variation and the response of the human amygdala. *Science* 2002;297:400-3.
55. Beevers CG, Marti CN, Lee HJ et al. Associations between serotonin transporter gene promoter region (5-HTTLPR) polymorphism and gaze bias for emotional information. *J Abnorm Psychol* 2011;120:187-97.
56. Disner SG, Beevers CG, Lee H-J et al. War zone stress interacts with the 5-HTTLPR polymorphism to predict the development of sustained attention for negative emotion stimuli in soldiers returning from Iraq. *Clin Psychol Sci* 2013;1:413-25.
57. Engelhard IM, van den Hout MA, Weerts J et al. Deployment-related stress and trauma in Dutch soldiers returning from Iraq. Prospective study. *Br J Psychiatry* 2007;191:140-5.
58. Cuthbert BN. The RDoC framework: facilitating transition from ICD/DSM to dimensional approaches that integrate neuroscience and psychopathology. *World Psychiatry* 2014;13:28-35.

DOI 10.1002/wps.20215