



VNiVERSiDAD D SALAMANCA

FACULTAD DE ENFERMERÍA Y FISIOTERAPIA
Grado en Enfermería

TRABAJO DE FIN DE GRADO
Proyecto de investigación

**ESTUDIO PROSPECTIVO Y CONTROLADO SOBRE EL RIESGO DE
OSTEOPENIA, OSTEOPOROSIS Y FRACTURA ÓSEA EN PACIENTES
CON HIPERPROLACTINEMIA IATROGÉNICA POR ANTIPSICÓTICOS**

Autora: Ana García Barriga

Tutor: Ángel Luis Montejo González

Salamanca, 11 de mayo del 2021

ÍNDICE

1. INTRODUCCIÓN	6
1.1. Finalidad	6
1.2. Antecedentes y actualidad de la línea de investigación.....	7
1.3. Grupos de investigación.....	9
2. HIPÓTESIS	10
3. OBJETIVOS	10
3.1. Objetivo principal.....	11
3.2. Objetivos secundarios.....	11
4. METODOLOGÍA	12
4.1. Tipo de diseño	12
4.2. Población en estudio	12
4.3. Criterios	12
4.3.1. Criterios de inclusión	12
4.3.2. Criterios de exclusión.....	13
4.4. Tamaño muestral.....	14
4.5. Evaluación de las variables de estudio	14
4.5.1. Valoración de las variables antropométricas clínicas y demográficas de los sujetos.....	14
4.5.2. Análisis de densidad mineral ósea o variable principal	17
4.5.3. Estudio de la composición corporal.....	18
4.5.4. Determinación sanguínea de niveles de prolactina y metabolismo óseo ..	18
4.5.5. Hábitos alimenticios.....	23
4.5.6. Nivel de actividad física	24
4.6. Análisis estadístico	25
4.7. Limitaciones metodológicas.....	25
4.8. Cuestiones éticas	26
5. PLAN DE TRABAJO Y CRONOGRAMA	26
6. CONCLUSIONES	27
7. BIBLIOGRAFÍA	28
8. ANEXOS	33
ANEXO I. CONSUMO DE ALCOHOL	33
ANEXO II. TABACO	33
ANEXO III. ADHERENCIA A LA DIETA MEDITERRÁNEA	34
ANEXO IV. CUESTIONARIO INTERNACIONAL DE ACTIVIDAD FÍSICA (IPAQ)	35

**ANEXO V. MODELO DE HOJA DE INFORMACIÓN AL PACIENTE Y CONSENTIMIENTO
INFORMADO.....36**

INDICE DE ABREVIATURAS

APS	Antipsicóticos
Ca	Calcio
DMO	Densidad Mineral Ósea
DM	Diabetes Mellitus
EA	Efectos Adversos
FSH	Hormona foliculoestimulante
MO	Masa Ósea
HPRLi	Hiperprolactinemia iatrogénica
LH	Hormona Luteinizante
P	Fósforo
PRL	Prolactina
PTH	Paratohormona
SEEN	Sociedad española de endocrinología

ESTUDIO PROSPECTIVO Y CONTROLADO SOBRE EL RIESGO DE OSTEOPENIA, OSTEOPOROSIS Y FRACTURA ÓSEA EN PACIENTES CON HIPERPROLACTINEMIA IATROGÉNICA

RESUMEN: Se evaluará, de manera prospectiva y controlada, la relación entre la HPRLi crónica con la desmineralización ósea, comparando pacientes en tratamiento con APS hiperprolactinémicos y pacientes controles. Se incluye en la desmineralización ósea alteraciones como la osteopenia, osteoporosis y riesgo de fractura espontánea.

Se reclutarán para el estudio 100 pacientes con HPRLi por APS moderada-severa (PRL > 50 ng/ml), y 200 pacientes control, 100 de los mismos con APS sin hiperprolactinemia y 100 restantes sin tratamiento APS. Por lo que, serán estudiados 300 pacientes divididos en 3 grupos y apareados por sexo, edad y estilos de vida.

Se recogerán variables tales como: DMO, determinada mediante densitometría y medición del riesgo de fractura, variables respecto al metabolismo óseo, Ca, P, PTH y vitamina D. Además, se recogerán datos respecto al estilo de vida (sedentarismo, tabaquismo, exposición a luz solar), exploración física, talla y peso, además de parámetros analíticos que determinen la posible presencia de osteopenia u osteoporosis.

Para el análisis estadístico se utilizará el ANOVA y el Least Significant difference test al estudiar la relación entre variables cualitativas de más de dos categorías y variables cuantitativas. Se hará uso del análisis multivariante de la varianza o MANOVA para analizar los casos con más de una variable dependiente. En el caso del análisis de las variables cuantitativas, se realizará una correlación de Pearson o Spearman. Las diferencias en la asociación de las variables se analizarán mediante una regresión logística.

Palabras clave: hiperprolactinemia iatrogénica, antipsicóticos hiperprolactinémicos, osteopenia, osteoporosis, degeneración ósea.

**PROSPECTIVE AND CONTROLLED APPROACH ON THE RISK OF
OSTEOPENIA, OSTEOPOROSIS AND BONE FRACTURE IN PATIENTS
WITH IATROGENIC HYPERPROLACTINEMIA DUE TO
ANTIPSYCHOTICS**

ABSTRACT: The relationship between chronic iatrogenic hyperprolactinemia and bone demineralization will be evaluated in a prospective and controlled approach, comparing patients treated with hyperprolactinemic antipsychotics and control group. Bone demineralization includes alterations such as osteopenia, osteoporosis, and risk of spontaneous fracture.

This study will recruit 100 patients with iatrogenic hyperprolactinemia due to moderate-severe antipsychotics (PRL > 50 ng/ml), and 200 control patients, of whom 100 with APS without hyperprolactinemia and the remaining 100 without antipsychotics treatment. Therefore, a total of 300 patients divided into 3 groups and matched by sex, age and lifestyles will be studied.

Variables such as BMD (bone mineral density), determined by densitometry and measurement of fracture risk, variables regarding bone metabolism, Ca, P, PTH and vitamin D will be collected. Furthermore, data regarding lifestyle (sedentary lifestyle, smoking, exposure to sunlight), physical examination, height and weight, as well as analytical parameters that determine the possible presence of osteopenia or osteoporosis will be gathered.

The statistical analysis will be conducted using ANOVA and the Least Significant difference test when studying the relationship between qualitative variables of more than two categories and quantitative variables. Multivariate analysis of variance or MANOVA will be applied to analyze cases with more than one dependent variable. For the analysis of quantitative variables, either Pearson's or Spearman's correlation will be used. Differences in the association of variables will be analyzed by logistic regression.

Keywords: hyperprolactinemia iatrogenic, hyperprolactinemic antipsychotics, osteopenia, osteoporosis, bone degeneration.

1. INTRODUCCIÓN

Existe un creciente, pero infravalorado conocimiento sobre los efectos de la HPRL mantenida en el tiempo, asociada al tratamiento crónico con determinados APS prescritos, especialmente los conocidos como típicos o los de segunda generación como paliperidona, risperidona o amilsupride. Es conveniente el estudio del alcance real de los riesgos en la salud que supone una HPRLi crónica, en el paciente con enfermedad mental grave, y la elaboración de unas recomendaciones que se alejen de la ambigüedad.

Se ha llegado a detectar una HPRLi en el 30-70% de los pacientes que toman estos APS de forma continuada y hasta un 80% de aquellos en tratamiento a corto plazo, adquiriendo mayor importancia en las poblaciones infanto-juveniles ⁽¹⁾. Esta realidad, además de ser estigmatizante por otros EA más relevantes para el paciente, pone el riesgo su salud ósea a largo plazo, pudiendo padecer fracturas, osteopenia y osteoporosis. Al disponer de escasa información y consenso sobre el abordaje de la prevención y tratamiento del descenso de MO como consecuencia de la HPRLi debida al tratamiento crónico con APS, en este proyecto se estudiará cuáles son las consecuencias a largo plazo sobre la desmineralización ósea, intentando crear conciencia de la importancia del abordaje multidisciplinar en la patología psiquiátrica grave, estudiando al individuo en su totalidad.

1.1. Finalidad

La salud ósea y los riesgos a largo plazo de los pacientes con una patología psiquiátrica grave y bajo tratamiento crónico con APS HPRL ha sido descuidada por parte de los profesionales responsables de la prescripción.

Son limitados los estudios, así como escasos los pacientes estudiados, que disponen de densitometrías y niveles de PRL en sangre, que investigan la relación entre el uso crónico de APS HPRL y la reabsorción ósea, por ello, son ambiguas las indicaciones sobre el tiempo transcurrido en tratamiento para la realización de mediciones y control de la DMO. Lo que nosotros queremos defender y demostrar es la importancia de una *revisión rutinaria y preventiva* de los efectos sobre la salud ósea por un uso crónico de APS HPRL.

En la práctica clínica, la finalidad de nuestro estudio es la detección de los riesgos de la población española y la obtención de recomendaciones prácticas, basadas en la

evidencia, del control de la HPRLi de pacientes en tratamiento con APS a largo plazo, para reducir el riesgo de desmineralización y fractura ósea espontánea, y las afectaciones a la salud física que ello conlleva. Además, queremos hacer ver al profesional que prescribe, la importancia de su deber de un seguimiento y prescripción de dosis correctas atendiendo siempre a la iatrogenia que supone las alteraciones hormonales de la farmacodinamia a largo plazo.

Siendo escasos los estudios con animales y estudios caso-control sobre la relación del uso crónico de APS HPRL y la reabsorción ósea provocando osteopenia y osteoporosis, se ha visto, en un estudio realizado en España, que pacientes tratados con risperidona presentan osteopenia a los 4 años del inicio del fármaco y, es a los 7 años, cuando presentan signos de osteoporosis. Además, a partir de los 2 años aparece un descenso en la DMO con el mismo fármaco, mientras que con olanzapina no se ven alteraciones significativas, pero si una relación a niveles altos de prolactina ⁽²⁾.

En la actualidad, las recomendaciones son algunas como la determinación de vitamina D 25-carboxi y densitometría, en aquellos pacientes que sean mayores de 60 años, en mujeres con menopausia precoz y con amenorrea de más de 6 meses ⁽³⁾.

Pero, ¿qué ocurre con la población infanto-juvenil, que aún sin haber alcanzado el desarrollo de MO, presenta a los 2 años de tratamiento con APS HPRL, signos de osteopenia? O ¿en aquellos pacientes que, siendo adultos, no tienen ningún factor de riesgo epidemiológico asociado con la disminución de la MO?

1.2. Antecedentes y actualidad de la línea de investigación

Actualmente en España, los efectos a largo plazo de la HPRLi por APS son muy infravalorados por parte de los profesionales prescriptores. Tanto es así que, solo el 10% de los psiquiatras someten a evaluaciones rutinarias de niveles de PRL a sus pacientes. Es el 80% de pacientes bajo dicho tratamiento, los que desarrollan HPRLi.

Los APS que producen una acción antagónica completa sobre los receptores D2 de dopamina, son los que elevarán mayormente los niveles de la PRL, pues el bloqueo provoca la pérdida del factor que inhibe la PRL dopaminérgica en la hipófisis anterior ⁽⁴⁾. Por ello, los APS de segunda generación, como la risperidona y paliperidona, se relacionan con niveles de PRL mucho más elevados que los APS con una ocupación menor de los receptores D2 ⁽⁵⁾.

El problema está en la ausencia de clínica significativa de la elevación mantenida de la PRL, llegando, en un plazo largo de tiempo, a repercutir en múltiples aspectos de la salud física del paciente, en concreto y a lo que nos atañe el estudio, en la salud osteomuscular. Son aspectos que pasan desapercibidos en los pacientes con enfermedad mental grave acentuando el problema cuando los niveles de PRL se mantienen en el tiempo ⁽⁴⁾.

Efectos de un aumento prolongado de prolactina sobre el hueso y factores influyentes

La MO en los pacientes con psicosis se ve disminuida por múltiples factores como la edad, el sexo, un estilo de vida en el que predomina el sedentarismo, el consumo de alcohol, tabaco y los niveles de vitamina D. Se ha visto que, incluso en los pacientes jóvenes, el riesgo y prevalencia de osteoporosis, así como, el riesgo de fracturas óseas, está especialmente aumentado, en comparación con la población joven sana. A pesar de ello, el factor que más importancia ha adquirido en los últimos estudios es el tratamiento con APS relacionados con la elevación de la PRL en sangre a largo plazo.

La HPRLi afecta al hueso cortical y al trabecular, independientemente del sexo, provocando una DMO. El mecanismo etiopatogénico se explica por un efecto del hipoestrogenismo secundario sobre el hueso.

Han sido múltiples estudios los que han relacionado, con datos consistentes, la HPRL en pacientes con psicosis con la disminución de la masa ósea y un aumento en el riesgo de fractura. En un estudio de casos y controles, la fractura de cadera se relacionó con el tratamiento con APS HPRL, en ambos sexos ⁽⁶⁾. Un estudio transversal con 402 pacientes con esquizofrenia y más de 3 meses bajo tratamiento de APS, definió una MO más baja en el 25% de las mujeres y el 33% de los varones ⁽¹⁾.

Se ha observado una correlación negativa entre la duración del tratamiento APS HPRL y la DMO. Fueron 74 varones con esquizofrenia los que presentaban una DMO baja en el radio, y en tratamiento con APS. En el 87% de ellos, se observó una HPRL relacionada con una disminución en los niveles de FSH, LH y estradiol ⁽⁷⁾.

Como ya se conoce, el déficit de hormonas sexuales es el mecanismo fisiopatológico mediante el cual una HPRL condiciona en mayor medida una disminución de DMO. Son muchos estudios experimentales los que relacionan, además, un efecto directo de

la PRL sobre la función osteoclástica. Con ello, podríamos explicar los resultados obtenidos en determinados estudios clínicos de una disminución de la MO más acusada en mujeres con amenorrea e hiperprolactinémicas, en contraposición a mujeres con niveles de estrógenos similares y amenorrea, pero con niveles de PRL normales ⁽⁸⁾. Podríamos explicar, a su vez, el mayor riesgo de fracturas vertebrales en hombres con niveles de PRL aumentados, sin intervenir los valores de testosterona ⁽⁹⁾.

A pesar de las advertencias que se describen en las fichas técnicas de los APS HPRL, los datos clínicos en la población general son escasos todavía, pues las exploraciones no son rutinarias.

1.3. Grupos de investigación

En las Guías de Salud Física de la Asociación Americana de Psiquiatría se encuentran recogidas las necesidades y recomendaciones en el trato de la HPRLi por APS. Ya en los años 90, existía cierta curiosidad sobre las consecuencias en la salud física de los sujetos bajo tratamiento con dichos fármacos. Un equipo multidisciplinar británico fue el que observó la verdadera necesidad de divulgar las recomendaciones y hacer ver la importancia de los efectos de una HPRL mantenida ⁽¹⁰⁾.

En un estudio publicado por La Sociedad Española de Psiquiatría, se indicó que el riesgo metabólico, cardiovascular y óseo son aspectos para monitorizar en los pacientes con esquizofrenia. A pesar de todo esto, aún son escasos los profesionales que determinan de forma rutinaria los niveles de PRL en sus pacientes, pensando que no es necesaria la valoración de los riesgos de los niveles hasta la aparición de clínica significativa, como, por ejemplo, la galactorrea ⁽¹¹⁾.

Existen unas recomendaciones para la salud física de los pacientes con esquizofrenia y tratados con APS elaboradas por un grupo internacional, en el que se encontraba Ángel Luis Montejo (AL Montejo) ⁽¹²⁾.

Además, él mismo ha guiado el Consenso español sobre los riesgos y detección de la HPRLi por APS ⁽³⁾ y una serie de recomendaciones para el manejo clínico ⁽⁴⁾. En dos años, las recomendaciones han sido 48 veces citadas, por lo que se consideran de alto impacto en lo que a la bibliografía médica nos referimos. Así mismo, AL Montejo, ha publicado en el 2018 un artículo en la revista de psiquiatría más reconocida mundialmente, *World Psychiatry*, en el que exponía la afectación de la salud sexual por la HPRLi en pacientes con depresión, psicosis y trastorno bipolar. Han sido muchos

los proyectos de AL Montejo subvencionados con fondos públicos basados en la hiperprolactinemia por APS, adquiriendo especial importancia los estudios en la población infantojuvenil y los estudios genéticos.

2. HIPÓTESIS

El incremento de la actividad de los osteoclastos y la alteración en el metabolismo del hueso por unos niveles séricos de PRL elevados y mantenidos en el tiempo y secundarios al tratamiento con APS, se relacionaría con la disminución de la DMO aumentando el riesgo de padecer osteopenia, osteoporosis y fracturas espontáneas.

Se relaciona un incremento de la PRL con los APS más comunes en la práctica clínica, tales como el amilsupride, risperidona, paliperidona o haloperidol, viéndose, además, una disminución marcada de la DMO. Esta disminución no tiene lugar con aquellos fármacos cuyo efecto sobre los niveles de PRL es más inocuo, bien sea por un agonismo parcial de los receptores dopaminérgicos (como el aripiprazol), o por una acción sobre los receptores D2 basada en un menor bloqueo de los mismos, como ocurre con la olanzapina, quetiapina o ziprasidona.

Los pacientes menores de 25 años, cuyo desarrollo máximo de MO no ha sido alcanzado, podrían desarrollar cierto grado de osteopenia, tras 2 años de tratamiento con fármacos APS HPRL, prescritos con dosis habituales permitidas en las guías clínicas, respecto al grupo control. Mientras que, la población que sí ha alcanzado dicho desarrollo de MO, podría padecer osteoporosis tras 4-6 años con HPRLi por APS, versus pacientes controles.

Cabe mencionar, que aquellos pacientes cuyo nivel de Vit D se encuentra disminuido, tendrán mayor riesgo de sufrir una disminución en la DMO, así como pacientes del sexo femenino que padezcan menopausia precoz o amenorrea superior a 6 meses de duración, cuya DMO ya se encontrará disminuida por el efecto demostrado de las hormonas sexuales sobre el hueso.

3. OBJETIVOS

Como se ha expuesto anteriormente, se quiere dar a conocer las dimensiones reales de los efectos y riesgos que supone un aumento prolongado de PRL por APS, sobre el hueso.

3.1. Objetivo principal

El objetivo principal es la evaluación prospectiva de la relación de la HPRLi crónica por APS y la desmineralización ósea (que atañe al riesgo de padecer osteopenia, osteoporosis y riesgo de fractura espontánea), entre pacientes con un trastorno psicótico grave en tratamiento versus pacientes controles en basal y pacientes que ya llevan 2 años en tratamiento con APS hiperprolactinémicos.

3.2. Objetivos secundarios

Se realizará un análisis de las *diferencias en la densidad de la masa ósea*, mediante densitometrías selectivas en pacientes con y sin HPRLi. Las densitometrías se tomarán de la porción proximal del fémur y de la columna vertebral.

Determinaremos, mediante analíticas sanguíneas programadas y de las que ya dispongamos, los niveles séricos de Ca, P, PTH y 25-dihidroxi Vit D, con la intención de analizar las *diferencias a lo que respecta al metabolismo de formación y reabsorción ósea* en pacientes con y sin HPRL por antipsicóticos.

Además, gracias al registro de las historias clínicas de los pacientes, realizaremos una extracción de los datos obtenidos desde el diagnóstico de la patología psiquiátrica de aquello que se refiera a la *DMO, niveles de prolactina en sangre y tipo y dosis de tratamiento* para analizar las diferencias entre estos parámetros de los pacientes de ambos grupos. Así mismo, se evaluará con ello, el *tiempo medio de tratamiento con APS e HPRLi* para la aparición de osteopenia u osteoporosis.

Mediante la valoración de *variables antropométricas (edad y sexo), características clínicas de la HPLRi, como su desarrollo y evolución*, y de otros factores determinantes, analizaremos las diferencias entre pacientes con HPRLi versus controles. Además, se evaluará mediante escalas, las *diferencias entre los grupos en estudio, el estilo de vida que siguen, la adherencia a la dieta mediterránea, el nivel de actividad física y el patrón de sueño*.

4. METODOLOGÍA

A continuación, se define los métodos más adecuados según las características del estudio para su realización.

4.1. Tipo de diseño

Siendo conscientes de que el objetivo a alcanzar es una evaluación de riesgo óseo en pacientes con y sin HPRLi, el tipo de estudio más apropiado será un estudio *prospectivo y controlado*, pues el análisis de la evolución de la HPRLi por APS desde el diagnóstico de la patología psiquiátrica grave, adquiere gran importancia.

4.2. Población en estudio

El estudio constará de 300 pacientes que serán reclutados por muestreo consecutivo, dividiéndose de la siguiente forma:

- El *grupo de casos* estará formado por 100 pacientes bajo **tratamiento crónico con APS**, es decir, en tratamiento durante *más de 2 años*, y **diagnosticados de HPRLi**, independientemente de su gravedad, cuyos criterios han sido definidos por la Sociedad Española de Endocrinología (leve >25 g/ml; moderado 50-100 ng/ml; grave > 100 ng/ml ⁽¹³⁾). Los pacientes procederán de las consultas externas del Servicio hospitalario y centros residenciales psiquiátricos del área poblacional de referencia.

Por su parte, el *grupo control* estará formado por:

- 100 pacientes deben estar en **tratamiento crónico con APS (>2 años)**, y **sin signos de HPRLi**, indicando que los niveles de PRL en sangre deben ser < 25 ng/ml en mujeres y < 15 ng/ml en hombres.
- 100 pacientes sanos o controles, que **no estén bajo tratamiento con APS** y, que serán apareados por sexo y edad.

4.3. Criterios

Los criterios se definen en función de las características del paciente que se quiere estudiar y la afectación o no de determinadas patologías concomitantes u otro tipo de variables que puedan interferir en la evidencia científica de los resultados o no ofrecer datos reales en lo que a la hipótesis se refiere.

4.3.1. Criterios de inclusión

Los pacientes que formen el grupo de casos deberán cumplir los siguientes requisitos:

- Persona mayor de 18 años, independientemente del sexo.
- Persona con al menos 2 años en tratamiento con un APS hiperprolactinémico, a dosis de práctica clínica habitual.
- Cualquier persona que cumpla los criterios de diagnóstico establecidos por la SEEN, de HPRLi, es decir, que siendo mujer presente un nivel de PRL en sangre > 25 ng/ml, y siendo hombre dicha concentración sea > 15 ng/ml.

Para la asignación de un paciente al grupo de controles, pueden darse dos de las siguientes situaciones:

- Pacientes que se encuentren bajo tratamiento de APS, con al menos 2 años desde el inicio y que no exista un diagnóstico de HPRLi.
- Pacientes controles sanos, es decir, sin patología psiquiátrica severa, ni, por tanto, en tratamiento con APS.

4.3.2. Criterios de exclusión

Si algún paciente, que cumpla los criterios de inclusión, cumple a su vez, alguno de los criterios que se exponen a continuación, será excluido del estudio. Serán los mismos para el grupo casos que para el grupo de pacientes controles:

- Estén diagnosticados o tengan antecedentes de una enfermedad médica que intervenga en el metabolismo óseo. Estas patologías son la insuficiencia tiroidea, renal y hepática.
- Que presenten un cáncer en activo.
- Pacientes que estén bajo tratamiento con cualquiera de los siguientes fármacos: más de un APS, terapia hormonal, espermicidas, medicación antiparkinsoniana o agonistas dopaminérgicos (los fármacos basados en el principio activo de la L-dopa o precursora de la dopamina, son los más usados en la práctica clínica), metoclopramida, domperidona, cimetidina o ranitidina, verapamilo, enalapril, alfa-metildopa, reserpina, morfina y otros derivados opioides, antirretrovirales (inhibidores de la proteasa), vitamina D o cualquier complejo que la contenga. Ello es así por su alto potencial demostrado en la alteración de los niveles en suero de la PRL y de otras hormonas sexuales, y, por lo tanto, su capacidad para hacerlo en el momento de la inclusión y a lo largo de estudio.
- Pacientes en embarazo o en periodo de lactancia.

4.4. Tamaño muestral

El tamaño muestral ha sido calculado tomando como referencia las densitometrías de la columna vertebral y de la cadera, pues es la considerada actualmente como principal fuente de medición de nuestra variable principal que es la densidad de la masa ósea.

Se ha calculado que, para detectar una diferencia igual o superior a 1 desviación estándar, en un ratio de 1:2 y dentro de un contraste bilateral, serán necesarios 100 pacientes que compongan el grupo de casos y 200 pacientes que formen parte del grupo controles; todo ello, aceptando un riesgo alfa de 0,05 y un riesgo beta de 0,2.

4.5. Evaluación de las variables de estudio

4.5.1. Valoración de las variables antropométricas clínicas y demográficas de los sujetos

Se realizará una **exploración física** y anamnesis a todos los sujetos, que nos ofrecerá pruebas complementarias y un control de seguridad acerca de sus variables antropométricas clínicas y demográficas. La exploración física se basará en la medición de los siguientes parámetros:

- *Talla* mediante tallímetro de pared Seca 222.
- *Perímetro de la cintura* que resultará de la media de tres mediciones con cinta métrica flexible en la cintura, tras la inspiración, colocándola sobre la cresta ilíaca y paralela al suelo.
- *Peso* con la balanza Seca 770 homologada.
- *IMC* (índice de masa corporal) que resulta del cociente del peso en kg, entre la talla en metros al cuadrado.

Asimismo, las otras variables demográficas clínicas de interés del paciente serán recogidas mediante una anamnesis y una lectura exhaustiva de la historia clínica desde el diagnóstico de la patología psiquiátrica. Las variables que se recogen, a continuación, suponen un riesgo añadido para la salud ósea del individuo que no podemos obviar:

- *Edad y sexo* (si mujer, indicar si está en periodo de *menopausia*). El pico de masa ósea de una persona es alcanzado, generalmente, a los 30 años. La capacidad del hueso para regenerarse es mayor cuanto más joven se es. Por ello, una vez alcanzado este pico, la efectividad del mecanismo de reabsorción ósea comienza a descender.

Estudios epidemiológicos americanos indican que más de 10 000 000 personas sufren osteoporosis y que, alrededor de 18 000 000 padecen una disminución de la DMO, que se asocia con una mayor probabilidad de desarrollar osteoporosis en un futuro. Es de resaltar que, el 80% de estos sujetos eran mujeres. Además, en sujetos de países desarrollados, el 50% de mujeres postmenopáusicas entre los 50 y 65 años ya sufren osteoporosis, pero en mujeres de más de 65 años, la incidencia se eleva al 75%. Hablando de los hombres solo el 25% de los mayores de 50 años padecen osteoporosis ⁽¹⁴⁾.

El sexo femenino está relacionado con una mayor incidencia que el sexo masculino en la osteoporosis. Las hormonas ováricas son principales en el papel de la remodelación ósea. Se asocia una mayor incidencia de osteoporosis en mujeres cuya edad menopáusica es más temprana.

La menopausia en las mujeres está considerada una de las etapas más negativas para la densidad de la masa ósea, sufriendo un descenso acusado a partir de este proceso. Se conoce, además, que dicha pérdida no solo tiene lugar durante la misma, sino que también en la etapa premenopáusica y postmenopáusica ⁽¹⁵⁾. Además de la condición de la menopausia, el riesgo de padecer degeneración ósea, se verá acusado con otros factores concomitantes.

- Antecedentes familiares de osteoporosis y patologías asociadas. Es mayor la probabilidad de sufrir osteoporosis si se presenta un familiar de primera línea, que haya padecido alguna patología ósea relacionada con la disminución de MO.
- Consumo de alcohol. Un consumo excesivo de alcohol altera la formación y remodelación ósea, comportándose, así, como factor de riesgo importante en el desarrollo de osteoporosis.

El siguiente metaanálisis, tras analizar y revisar tres casos controles, dos cohortes y un estudio transversal, observaba que, la relación entre el consumo de alcohol y la posibilidad de padecer osteoporosis es positiva. Comparando sujetos abstemios y sujetos con diferentes niveles de consumo alcohólico, el riesgo relativo de la osteoporosis aumentaba según aumentaba el consumo diario de alcohol, por lo que, se definen como variables directamente proporcionales ⁽¹⁶⁾. (**Anexo I**)

- Antecedentes de fumador. Existe mucha evidencia sobre la mayor lentitud en la regeneración ósea y desmineralización que provoca el consumo de tabaco.

La incidencia aumenta cuando es una mujer en edad menopáusica. Los expertos asocian el tabaco con un mayor riesgo de padecer fracturas, sobre todo en cadera, con un mayor tiempo de recuperación ⁽¹⁷⁾. (**Anexo II**)

- Sueño. La falta de higiene del sueño se ha relacionado con un mayor riesgo de sufrir osteopenia y osteoporosis. Los investigadores afirman haber estudiado a 11.084 mujeres postmenopáusicas observando que, aquellas con un sueño inferior a 5 horas cada noche, tenían un nivel más bajo de DMO en comparación con mujeres que dormían más de 7 horas. Concluyeron que los primeros sujetos tenían un 22% más de probabilidad de sufrir una disminución en la DMO y un riesgo de padecer osteoporosis en la cadera del 63% más ⁽¹⁸⁾.
- Registro del consumo de fármacos no APS y/o drogas. En un estudio publicado por la revista Elsevier, indican que la causa más frecuente de HPRL, al margen de la fisiológica, es la ingesta de determinados fármacos (**Tabla 2**). Los niveles de PRL se elevan pocas horas después de la administración del fármaco, alcanzando una fase meseta a los días, y, vuelven a sus concentraciones normales a los 2-4 días de la supresión. Se puede indicar, de manera más concreta que, cualquier causa que afecte a la síntesis, transporte o acción dopaminérgica, tendrá un efecto inversamente proporcional en la secreción de PRL. Ocurre, por ejemplo, con la anticoncepción con estrógenos, siendo un estimulante de la síntesis de prolactina ⁽¹⁹⁾.

Por ello, debemos registrar el consumo de fármacos y las dosis administrados que puedan alterar los niveles de PRL en cada sujeto, pues podemos encontrarnos con una PLR elevada, que contribuya al desgaste óseo, sin ser el APS el causante de la misma. De la misma forma, se puede producir también un efecto camuflaje, donde, un determinado fármaco disminuye los niveles de PRL que el APS esté elevando, de esta manera podemos errar en considerar que no hay afectación ósea por unos niveles de PRL normales.

Tabla 1. Fármacos que causan hiperprolactinemia

Antihipertensivos: labetalol, reserpina, verapamilo Antagonistas H2 (cimetidina, ranitidina) Terapia de reemplazo hormonal Estrógenos, anticonceptivos y retirada de anticonceptivos Opiáceos Anticonvulsivantes (fenitoína) Inhibidores de proteasas Benzodiazepinas Agonistas colinérgicos (pridostigmina) Antagonistas de receptor de dopamina Fenotiacinas (clorpromazina, trifluoperazina, pimocide), butirofenonas (haloperidol), risperidona, antidepresivos tricíclicos (clorimipramina, amitriptilina), inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (paroxetina, fluoxetina, sertralina), inhibidores de monoaminoxidasa (moclobemida, tranilcipromina), tioxantinas (zuclopentixol), metoclopramida, sulpirida, domperidona Inhibidores de catecolaminas Reserpina Alfa-metildopa	(20)
--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	------

- Registro del consumo de APS. Gracias a la historia clínica del paciente, realizaremos un análisis y esquematización de los APS administrados al paciente desde su diagnóstico, para comprobar, junto con la historia de PRL, cómo ha afectado cada APS a los niveles séricos de la misma.
- Historia de PRL, donde registraremos las diferentes determinaciones de niveles de PRL de la historia del paciente, desde el inicio de su tratamiento APS, anotando fecha y nivel de PRL. El objetivo es la comparación en la pérdida de MO y el nivel de PRL circulante.

4.5.2. Análisis de densidad mineral ósea o variable principal

La **densidad mineral ósea** o DMO será la variable principal del estudio. Dicha medición se realizará de forma selectiva sobre la columna vertebral y de la cadera o parte proximal del hueso del fémur mediante una densitometría o DEXA. El lugar de realización será el Servicio de Medicina Nuclear del Hospital Universitario de Salamanca, Hospital Padre Meni de Navarra y Complejo Hospitalario del Bierzo (León), dependiendo de la correspondiente localización de cada paciente.

La densitometría ósea es una prueba basada en una radiografía en diferentes áreas a explorar, que nos ofrece la medición de calcio y otros minerales de la musculatura esquelética. Esta medición muestra la densidad de la masa ósea, que es la fuerza y densidad de los huesos.

La DEXA es la prueba utilizada para el diagnóstico de la osteopenia, osteoporosis, la predicción del riesgo de posibles fracturas, observar la eficacia del tratamiento para la osteoporosis...

4.5.3. Estudio de la composición corporal

Además, se realizará un **estudio de la composición corporal** mediante el sistema de impedancia bioeléctrica de la báscula TANITA, que nos ofrecerá los datos de la grasa corporal, grasa visceral, IMC, masa libre de grasa, masa muscular, masa del músculo esquelético, masa ósea, agua corporal y la edad metabólica. Estos datos serán complementarios al análisis de la DMO mediante densitometría.

El mecanismo de la báscula TANITA es el análisis corporal y segmental del paciente a través de 8 electrodos mediante la técnica de la impedancia bioeléctrica o bioimpedancia. A día de hoy, es muy utilizada para desarrollar programas individualizados y personalizados de ejercicio físico, pues obtenemos una imagen lo más actualizada de la composición de nuestro organismo y la medición de las masas del mismo.

Se colocarán los electrodos en contacto con los dedos de los pies y de las manos, así una pequeña corriente eléctrica recorrerá el cuerpo desde los talones a las palmas de ambas manos. Los valores que se obtienen corresponderán a la bioimpedancia de las extremidades y del tronco.

4.5.4. Determinación sanguínea de niveles de prolactina y metabolismo óseo

Se realizará un *análisis de sangre en un ayuno mayor a 8 horas* y un *análisis sistemático de orina*, con la intención de evaluar los parámetros que ofrezcan información sobre el metabolismo mineral y óseo, como, por ejemplo, la reabsorción y eliminación de Ca. A continuación, se exponen detalladamente los índices a solicitar en la analítica sanguínea y de orina, indicando aquellos con mayor interés:

- *Índices bioquímicos*: glucosa, urea, creatinina, FG, urato, **calcio, fosfato inorgánico, magnesio**, cloruros, ion sodio, ion potasio, osmolaridad, proteínas totales, albúmina en suero, índice albúmina/globulina, bilirrubina total, ALT, fosfatasa alcalina, GGT, PCR.

Las moléculas que se analizarán nos ofrecen información sobre la salud ósea, directamente, como por ejemplo los minerales, nutrientes esenciales para el hueso, o indirectamente, como el análisis de los niveles de glucosa, pues la DM es considerada un factor de riesgo para el desarrollo de la osteoporosis⁽²¹⁾.

Se analizarán, a su vez, los marcadores bioquímicos (**Tabla 3**) que nos ofrezcan información sobre la remodelación ósea. Aquellos que se asocian con la

actividad osteoblástica son denominados marcadores de formación, mientras que, los que se relacionan con la función de los osteoclastos son los considerados marcadores de resorción (**Tabla 4**).

Tabla 2. Principales marcadores de remodelación ósea

Marcadores de formación ósea	
▪ Isoenzima de fosfatasa alcalina óseo específica	
▪ Osteocalcina sérica	
▪ Propéptido C-terminal de procolágeno tipo 1 (PICP)	
▪ Propéptido N-terminal de procolágeno tipo 1 (PINP)	
Marcadores de resorción ósea	
▪ La relación calcio/creatinina urinaria	
▪ Hidroxiprolina/creatinina urinaria	
▪ Piridinolina urinaria (PYR)	
▪ Deoxipiridinolina (D-PYR)	
▪ Telopéptidos del colágeno tipo 1 (N o C telopéptidos)	
▪ Galactosil-hidroxilisina y glucosil-galactosil-hidroxilisina	
▪ Sialoproteína ósea	
▪ Osteoprotegerina	
▪ Catepsina K	

Tabla 3. Marcadores de remodelación ósea y sus principales características

Marcador	Tipo de marcador	Tejido de origen	Tipo de muestra	Especificidad
Fosfatasa alcalina ósea	Formación	Hueso	Suero	20% de reacción cruzada con isoenzima hepática
Osteocalcina	Formación	Hueso, plaquetas	Suero	Producto específico de los osteoblastos
Propéptidos (PICP, PINP)	Formación	Hueso, tejidos blandos, piel	Suero	Producto de osteoblastos y fibroblastos
Hidroxiprolina	Resorción	Hueso, cartilago, tej. blandos, piel	Orina	Producto de síntesis y degradación del colágeno
Piridinolina	Resorción	Hueso, cartilago, tendón, vasos sanguíneos	Suero Orina	Presente sólo en colágeno maduro
Deoxipiridinolina	Resorción	Hueso, dentina	Suero Orina	Presente sólo en colágeno maduro
Telopéptidos (CTX, NTx)	Resorción	Tejidos con colágeno tipo I	Suero Orina	Alta contribución del hueso
Fosfatasa ácida resistente al tartrato	Resorción	Hueso, plaquetas	Suero	6 isoenzimas. Banda 5B predominante en hueso
Sialoproteína ósea	Resorción	Hueso, dentina	Suero	Asociada con función osteoclástica
Hidroxilisinas	Resorción	Hueso, tejidos blandos, piel	Orina	La galactosilada en alta proporción en colágeno del esqueleto
RANKL	Resorción		Suero	Producido por osteoblastos y linfocitos T
Osteoprotegerina (OPG)	Resorción	Hueso, hígado, estómago, intestino, pulmón	Suero	

(22)

- **Metabolismo lipídico:** colesterol total (125.00-200.00 mg/dl), triglicéridos (35.00-150.00 mg/dl). A pesar de que los estudios que hay al respecto, son contradictorios y poco concluyentes, podría existir una relación entre la osteoporosis y la dislipemia ⁽²³⁾.

En un pequeño estudio de 52 mujeres postmenopáusicas con sobrepeso, se observó que aquellas con un colesterol total > 240 mg/dl, presentaban, en la columna lumbar y cuello femoral una DMO más baja que las mujeres con unos niveles de colesterol normales. Por lo que, asociaron la hiperlipidemia con un mayor riesgo de padecer osteoporosis ⁽²⁴⁾.

Otro estudio revelador, dividió a 256 mujeres postmenopáusicas en función de la presencia o ausencia de hipercolesterolemia. El grupo de mujeres con

hipercolesterolemia, se estratificó, a su vez, en función del tipo de tratamiento que recibían, si solo era dietético, o si recibían estatinas. Mediante ultrasonidos en las falanges proximales de la mano, observaron que las mujeres con hipercolesterolemia, presentaban una reducción en la velocidad de las ondas estadísticamente significativa. Concluyeron que la hipercolesterolemia podría aumentar el riesgo de deterioro óseo ⁽²⁵⁾.

- Control diabetológico: Hb glicosilada A1c NGSP/DCCT (4%-5.7%). Determinados síndromes endocrinos, como la diabetes mellitus tipo I, son considerados factores de riesgo en el desarrollo de alteraciones óseas relacionadas con una disminución en la DMO. Un diagnóstico temprano, el descontrol en las cifras de glucemia en sangre, dosis elevadas de insulina o la duración de la enfermedad, son algunas de las características que se han asociado a una mayor pérdida ósea.

Además, algunos estudios caso-control demuestran que, el riesgo de fracturas es significativamente mayor en individuos que padecen diabetes que en una persona sana ⁽²¹⁾.

- Función tiroidea: TSH y T₄ libre. El hueso requiere de concentraciones óptimas de las hormonas del tiroides para su correcto funcionamiento. Se relacionan con la regulación de la producción y almacenaje de energía por parte del músculo esquelético.

- ✓ La hormona TSH es la encargada de estimular la glándula tiroides para secretar hormonas tiroideas (tiroxina, T₄ y triyodotironina, T₃) a la sangre. Sus valores normales oscilan entre 0.5 a 5 µU/mL.

- ✓ Los niveles anormales de tiroxina en sangre (0.9-2.3 ng/dL), se deben, principalmente, a una alteración en la función de la glándula tiroides.

- Función endocrina: LH, FSH, progesterona, testosterona, cortisol basal, estradiol, prolactina.

Uno de los factores que más influye en la salud del tejido óseo a lo largo de toda la vida del individuo es su acción conjunta y constante con las hormonas. Todos los aspectos del hueso, desde su crecimiento hasta su densidad dependerá de una función correcta de determinadas hormonas, como, por ejemplo, las hormonas sexuales (estrógenos, testosterona, progesterona), las hormonas tiroideas, el cortisol o la PTH, llevando consigo unos niveles en sangre adecuados para la etapa de la vida. Por ello, para entender determinadas

alteraciones óseas que sufra un sujeto, es de gran importancia analizarlo de manera integrada.

Algunos autores defienden que la pérdida de MO que sufren las mujeres a raíz de una disminución de estrógenos en la edad menopáusica, no solo debe ser atribuida a estas hormonas, sino que, la FSH y la LH, también tienen que ver. Se expone que la FSH activa la resorción ósea por una regulación directa sobre los osteoclastos. La FSH y LH serán las responsables de la síntesis de estrógenos por parte del ovario, y, el estrógeno, actúa directamente en el proceso de formación del tejido óseo e impidiendo su resorción. Durante la menopausia, los niveles de estrógenos se verán disminuidos y los de la FSH y LH aumentados, disminuyendo, por ende, la DMO ⁽²⁶⁾.

La progesterona estimula la proliferación y la diferenciación de los osteoblastos, ayudando con ello, a la mineralización del tejido óseo.

La disminución de la concentración de estrógenos circulante, ya sea por periodos de amenorrea o por el proceso menopáusico, es negativa para la salud ósea; así como la disminución, en pacientes masculinos de la testosterona, ambos han sido relacionados con una mayor incidencia de osteoporosis, pues inhiben la resorción ósea y estimulan la acción de los osteoblastos.

Un porcentaje muy elevado de osteoporosis secundarias se han asociado a tratamientos con glucocorticoides a largo plazo y a dosis elevadas. Además de ello, se ha descrito que el aumento de cortisol de origen endógeno está relacionado con una alta incidencia de fracturas espontáneas. El efecto del cortisol sobre el hueso es la estimulación de los osteoclastos que se encargan de iniciar la resorción o pérdida de masa ósea ⁽²⁷⁾.

Niveles altos de PRL en sangre, pueden disminuir la secreción de hormonas sexuales como los estrógenos y progesterona, potenciando, en el sujeto, la actividad osteoclástica y generando, así, una mayor tasa de resorción ósea.

- ✓ La medición de los niveles de PRL y los niveles de hormonas sexuales, se realizarán bajo una serie de criterios, expuestos a continuación, para obtener los datos con la mayor fiabilidad posible.

Tanto para la determinación de los niveles de PRL como de los niveles de gonadotropinas (FHS, LH), se realizarán 3 extracciones con catéter y dejando pasar 20 minutos entre cada una de ellas. Con ello se evitará, tanto la interferencia del factor estrés en el nivel de PRL, como la

variación por una secreción pulsátil en las concentraciones de gonadotropinas.

Además, en los sujetos del sexo femenino, se interpretarán los resultados en función de la fase del ciclo en la que se encuentren. Se intentará, en cualquier caso, obtener la muestra durante la fase folicular de la mujer, es decir, entre los días 5 y 8 del ciclo, a excepción de que le sujeto padezca amenorrea secundaria de más de 3 meses de duración, en cuyo caso, será indiferente el momento del análisis.

- Metabolismo mineral y óseo: PTH intacta y vitamina D (25-hidroxi).
 - ✓ La hormona PTH es la hormona secretada por las cuatro glándulas paratiroides que se encargan de regular las concentraciones sanguíneas de calcio, fósforo y vitamina D, elementos que influyen en la regulación del crecimiento óseo. Por ello, es importante conocer si hay alguna alteración en la paratiroides, para asociar correctamente la disminución de la masa ósea a una HPRLi por APS. Los valores normales en sangre serán de 10-55 pg/mL.
 - ✓ Al ser la vitamina D (25-hidroxi) un nutriente esencial para el tejido óseo, encargándose del metabolismo del calcio y del fósforo, es fundamental su análisis en este estudio, pues valores inferiores a los recomendados aumentan el riesgo de padecer osteoporosis u otro tipo de alteraciones de la MO. Sus valores normales en sangre deben de estar entre 30,00-150,00 ng/ml.
- Hemograma. El análisis de los componentes de la sangre, utilizado para una evaluación del estado de salud de forma más global. Nos ofrecerá información complementaria y de seguridad de cada sujeto.
- Sistemático de orina en orina de 24 horas: Ca, creatinina, albuminuria. La excreción de estos componentes superior a los límites normales, nos indicarán una deficiencia en la reabsorción ósea.
 - ✓ Los desbarajustes en los valores de Ca en orina (50-300 mg/24 horas) se asociarían a nefropatías, niveles altos o bajos de vitamina D, exceso o defecto de consumo de Ca en la dieta, exceso o defecto de secreción de PTH. Todo ello, lleva consigo alteraciones de dichos elementos en la sangre, y, por ende, efectos en el metabolismo óseo.

- ✓ Al ser la creatinina el producto de deshecho de uno de los componentes que aportan energía al músculo, la creatina, una alteración en la excreción renal de esta partícula, cuyos valores de referencia son 500-2000 mg/día, puede estar asociada a una descomposición o pérdida del tejido muscular grave, afectando al tejido óseo por consiguiente.
- ✓ Se medirá la concentración de la albúmina en orina para aportar datos complementarios y de seguridad. Los valores normales deben ser inferiores a 30 mg/24 horas en orina.

Algunos de los parámetros indicados servirán como pruebas complementarias o de seguridad.

4.5.5. Hábitos alimenticios

Exploración de la ingesta alimentaria habitual del sujeto, recogiendo la frecuencia del consumo de los diferentes alimentos, mediante el *cuestionario de adherencia a la Dieta mediterránea* que consta de 14 ítems, uno de los utilizados en PREDIMED. Se considerará un buen cumplimiento de a dieta mediterránea en aquellos sujetos cuya puntuación en el resultado sea mayor o igual a 9. (**Anexo III**)

Han sido ininidad de autores los que han relacionado la adherencia a la dieta mediterránea tradicional, por la combinación de componentes bioactivos con propiedades antioxidantes, anti-inflamatorias y alcalinizantes, con un menor riesgo de fractura y una mayor densidad ósea en la población adulta.

Un estudio publicado en la “American Journal of Clinical Nutrition” indica que la adherencia a la dieta mediterránea tiene efectos positivos en las personas que padecen osteoporosis. Muestran que, tras 12 meses siguiendo una dieta mediterránea, los sujetos del grupo intervención sufrieron un aumento de la densidad de la masa ósea en el cuello femoral, área particularmente sensible para la osteoporosis, por ser la causa común de la fractura de cadera en las personas mayores con osteoporosis, como enuncia una de las investigadoras. Mientras que, el grupo control del estudio, siguió experimentando la disminución de la DMO relacionada con la edad. Los resultados del estudio se consideran clínicamente significativos, pues se han obtenido resultados beneficiosos para la salud ósea aún, siendo, los 12 meses de la intervención, un periodo corto para mostrar un impacto sobre el crecimiento de la densidad mineral ósea ⁽²⁸⁾.

4.5.6. Nivel de actividad física

Se realizará una evaluación del nivel de actividad física mediante anamnesis y según establece el *cuestionario IPAQ*. (Anexo IV)

El sedentarismo se ha relacionado en muchas ocasiones con una disminución en la densidad de la masa ósea. Además, se defiende que la actividad física rutinaria ayuda a evitar la osteoporosis. No obstante, el resto de variables que influyen en el análisis de estos estudios y los métodos utilizados en la recogida de datos, ofrecen en muchas ocasiones, disparidades en las diferentes investigaciones.

En el ejercicio anaeróbico (levantamiento de pesas, abdominales, carreras cortas a gran velocidad), el riesgo de sufrir fracturas y estrés en el hueso se ve disminuido cuando, en la adolescencia, se ha alcanzado un pico de densidad de masa ósea capaz de soportar dicho impacto, gracias a una dieta con alto contenido en calcio y un deporte adecuado que aumente la reabsorción ósea, y que, además, se mantiene en el tiempo. Las fuerzas musculares que se requieren para soportar la carga externa en un ejercicio de dichas características constituyen un estímulo para la formación del hueso ⁽²⁹⁾.

En cuanto al ejercicio aeróbico, según indican algunos autores, se deben tener en cuenta factores como la edad, la intensidad y frecuencia de la práctica, para valorar la asociación entre la DMO y el ejercicio. Se indica así, que las zonas más ejercitadas serán las más susceptibles a experimentar cambios en la MO ⁽³⁰⁾.

Además, se ha defendido la existencia de grandes diferencias en lo que respecta a la influencia del tipo de ejercicio aeróbico en la DMO.

Por ejemplo, las mujeres que practican carrera de resistencia pueden sufrir trastornos menstruales, llegando incluso a padecer amenorrea asociándose al riesgo de padecer osteopenia, sobre todo en la columna vertebral, por los niveles bajos de estrógenos ⁽³¹⁾.

Los niveles séricos aumentados de la prolactina, el cortisol, péptidos opioides, el estrés físico y psíquico al que son sometidos muchos deportistas, y, una composición corporal alterada, son factores posiblemente determinantes en la disminución de la función gonadal en ambos sexos ⁽³²⁾.

Según las conclusiones de una revisión, el entrenamiento de carga presenta una mayor estimulación en la DMO que los deportes aeróbicos como el atletismo. Además, indica

que este beneficio, podría extrapolarse al grupo de población de mujeres postmenopáusicas⁽³¹⁾.

Los deportes aeróbicos contra resistencia, como por ejemplo la natación, solo aumentarían la MO en las regiones más ejercitadas.

Las mujeres con amenorrea secundaria a un entrenamiento prolongado presentarán niveles de estrógenos más bajos que se relacionarían con una disminución del contenido mineral óseo⁽³²⁾.

4.6. Análisis estadístico

Cuando las variables cuantitativas muestren una distribución normal se trabajará a través de la media y la desviación típica (+/- SD), y cuando, por el contrario, la distribución que presenten no sea normal se trabajará con la mediana (intervalo intercuartílico). Cuando las variables sean de tipo cualitativo se analizarán a través de la distribución de frecuencias.

El contraste que se llevará a cabo para analizar la diferencia de medias entre dos variables cuantitativas será la prueba paramétrica T de Student cuando la distribución sea normal y la prueba no paramétrica U de Mann-Whitney cuando la distribución que presenten no sea normal. El análisis que se realizará para las variables cualitativas se hará con el test de Xi cuadrado. Para analizar la relación entre variables cualitativas de más de dos categorías y variables cuantitativas se utilizará ANOVA y el Least Significant difference test en contrastes a posteriori.

Para estudiar la relación de las variables cuantitativas se realizará una correlación de Pearson o Spearman. La asociación entre las variables cuantitativas estudiadas se realizará con regresión lineal múltiple.

Mediante una regresión logística se analizarán las diferencias en la asociación de las variables estudiadas en sujetos con y sin HPRLi con el ajuste por posibles variables de confusión. Para el contraste de hipótesis se ha fijado un riesgo alfa de 0,05 como límite de significación estadística. Todo este trabajo se llevará a cabo con el paquete estadístico SPSS y la informatización de los datos se procesará con el sistema teleform.

4.7. Limitaciones metodológicas

Las prescripciones de antipsicóticos que reciben los pacientes están basadas en decisiones responsables y documentadas por parte de profesionales especializados.

No se permite la extrapolación a otras poblaciones al ser una asignación mediante un muestreo consecutivo, por lo que la validez externa del estudio estará limitada.

4.8. Cuestiones éticas

La investigación tendrá que ser autorizada por el Comité ético correspondiente, siguiendo la normativa de la declaración de Helsinki por la que se rigen las cuestiones éticas de toda investigación biomédica. Se llevará a cabo un proceso de información detallada a cada sujeto y la firma del consentimiento (ANEXO) previo a la realización de cualquier procedimiento. En él, se redactarán los objetivos del estudio, así como los riesgos y beneficios de la exploración, indicando que no existen riesgos vitales en ninguno de los procesos de obtención de datos. Se incluirá también, la autorización para la toma de muestras biológicas del sujeto.

Por ello, conforme a lo que dispone la Ley Orgánica de Protección de Datos de Carácter Personal (15/1999 del 13 de Diciembre, LOPD), y en las condiciones que marca la Ley 14/2007 de investigación biomédica, se asume y garantiza la confidencialidad de los datos de los sujetos en todo momento.

5. PLAN DE TRABAJO Y CRONOGRAMA

Los pacientes serán evaluados en los respectivos centros o servicios de Salud mental de cada provincia o municipio participantes en el estudio.

Las tareas se distribuirán en función de las competencias de cada profesión, siendo, por tanto, los investigadores principales los encargados del análisis e interpretación de las estadísticas, y los encargados de asegurar la calidad de las técnicas.

Los psiquiatras serán los encargados de la captación de pacientes en tratamiento con APS con o sin HPRLi en cada uno de los hospitales colaboradores. Además, deben conseguir el consentimiento informado de cada uno de los sujetos y organizar la recogida de datos clínicos y análisis de laboratorio de los pacientes del grupo casos.

El apoyo logístico será responsabilidad del personal técnico colaborador, compuesto en un principio, por dos enfermeras. Su función será la de recogida de muestras de sangre y orina, así como la aplicación de los cuestionarios para obtener la información necesaria para el estudio, elaboración de una base de datos y garantizar la derivación correcta para la realización de la densitometría.

6. CONCLUSIONES

Con este proyecto se espera observar que, tras una evaluación basal y a los dos años de sujetos tratados con APS que provocan HPRLi versus sujetos controles, existe una relación entre los primeros y un mayor riesgo de padecer algún tipo de alteración ósea (osteopenia, osteoporosis y riesgo de fractura espontánea) por una disminución en la DMO. Por ello, se espera que:

- Los pacientes menores de 25 años, edad en la que el pico de masa ósea aún no se ha alcanzado, presenten osteopenia, en cualquiera de sus grados, tras más de 2 años en tratamiento con APS hiperprolactinémicos.
- Los sujetos que ya han alcanzado el pico de MO, presenten osteoporosis si su tratamiento con APS hiperprolactinémico es superior a 4-6 años.
- El riesgo de desmineralización ósea se verá aumentado en pacientes cuyos niveles de Vit D son inferiores a los considerados como normales.
- Así mismo, el riesgo también aumentará en las mujeres del grupo casos con menopausia precoz o amenorrea, en comparación con los sujetos de control.

7. BIBLIOGRAFÍA

1. Cookson J, Hodgson R, Wildgust HJ. Prolactin, hyperprolactinaemia and antipsychotic treatment: A review and lessons for treatment of early psychosis. *Journal of Psychopharmacology*. [Internet] 2012 [consultado 1 febrero 2021] Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22472310/>
2. Lozano R, Marin R. Plasma prolactin and bone mineral density in patients on long-term risperidone. *Therapeutic Advances in Psychopharmacology*. [Internet] 2013 [consultado 1 febrero 2021] Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3736964/>
3. Montejo ÁL, Arango C, Bernardo M, Carrasco JL, Crespo-Facorro B, Cruz JJ, et al. Spanish consensus on the risks and detection of antipsychotic drug-related hyperprolactinaemia | Consenso español sobre los riesgos y detección de la hiperprolactinemia iatrogénica por antipsicóticos. *Rev Psiquiatr Salud Ment*. [Internet] 2016; [citado el 10 febrero 2021] Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26927534/>
4. Montejo ÁL, Arango C, Bernardo M, Carrasco JL, Crespo-Facorro B, Cruz JJ, et al. Multidisciplinary consensus on the therapeutic recommendations for iatrogenic hyperprolactinemia secondary to antipsychotics. *Frontiers in Neuroendocrinology*. [Internet] 2017. [citado el 10 febrero 2021] Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28235557/>
5. Kinon BJ, Gilmore JA, Liu H, Halbreich UM. Hyperprolactinemia in response to antipsychotic drugs: Characterization across comparative clinical trials. *Psychoneuroendocrinology*. [Internet] 2003. [citado el 12 febrero 2021] Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12650682/>
6. Abel KM, Heatlie HF, Howard LM, Webb RT. Sex- and age-specific incidence of fractures in mental illness: A historical, population-based cohort study. *J Clin Psychiatry*. [Internet] 2008. [citado 13 febrero 2021] Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19193340/>
7. T. K, K. W, N. S, K. M, G. Y, H. K. Antipsychotic-induced hyperprolactinemia inhibits the hypothalamo- pituitary-gonadal axis and reduces bone mineral density in male patients with schizophrenia. *J Clin Psychiatry*. [Internet] 2008.

- [citado el 12 febrero 2021] Disponible en: <https://www.psychiatrist.com/jcp/schizophrenia/psychotic-disorders/antipsychotic-induced-hyperprolactinemia-inhibits/>
8. Schlechte J, El-Khoury G, Kathol M, Walkner L. Forearm and vertebral bone mineral in treated and untreated hyperprolactinemic amenorrhea. *J Clin Endocrinol Metab.* [Internet] 1987. [citado 12 febrero 2021] Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/3558723/>
 9. Mazziotti G, Porcelli T, Mormando M, De Menis E, Bianchi A, Mejia C, et al. Vertebral fractures in males with prolactinoma. *Endocrine.* [Internet] 2011. [citado el 13 febrero 2021] Disponible en: <https://europepmc.org/article/med/21479837>
 10. Peveler RC, Branford D, Citrome L, Fitzgerald P, Philip W Harvey, Richard IG Holt, et al. Antipsychotics and hyperprolactinaemia: Clinical recommendations. *J Psychopharmacol.* [Internet] 2008. [consultado el 10 febrero 2021] Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18477626/>
 11. Sáiz Ruiz J, Bobes García J, Vallejo Ruiloba J, Giner Ubago J, Garcia-Portilla Gonzalez MP. Consensus on physical health of patients with schizophrenia from the Spanish Societies of Psychiatry and Biological Psychiatry. *Actas Esp Psiquiatr.* [Internet] 2008. [consultado el 9 febrero 2021] Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18830847/>
 12. Heald A, Montejo AL, Millar H, De Hert M, McCrae J, Correll CU. Management of physical health in patients with schizophrenia: Practical recommendations. *Eur Psychiatry.* [Internet] 2010. [consultado 13 de febrero 2021] Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20620887/>
 13. Serri O, Chik CL, Ur E, Ezzat S. Diagnosis and management of hyperprolactinemia. *CMAJ.* [Internet] 2003. [consultado 19 febrero 2021] Disponible en: <https://www.cmaj.ca/content/169/6/575>
 14. Padrón Durán R. Osteoporosis: un problema de salud en aumento. *Rev Cuba Endocrinol.* [Internet] 2001. [consultado el 12 marzo 2021] Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1561-29532001000200001

15. Pérez Martín A, Gómez Pereda R, Sabaté Díaz J, Villavieja Atance L, López Lanza JR, Dierssen Sotos T, et al. Efecto de la edad y de la menopausia sobre la masa ósea. *Rev Esp Enfermedades Metab Oseas*. [Internet] 2006. [consultado el 16 marzo 2021] Disponible en: <https://www.elsevier.es/es-revista-reemo-70-articulo-efecto-edad-menopausia-sobre-masa-13090754>
16. Cheraghi Z, Doosti-Irani A, Almasi-Hashiani A, Baigi V, Mansournia N, Etminan M, et al. The effect of alcohol on osteoporosis: A systematic review and meta-analysis. *Drug and Alcohol Dependence*. [Internet] 2019. [consultado el 23 marzo 2021] Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30844616/>
17. Cyprus GN, Overlin JW, Hotchkiss KM, Kandalam S, Olivares-Navarrete R. Cigarette smoke increases pro-inflammatory markers and inhibits osteogenic differentiation in experimental exposure model. *Acta Biomater*. [Internet] 2018. [consultado 24 marzo 2021] Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29902595/>
18. Ochs-Balcom HM, Hovey KM, Andrews C, Cauley JA, Hale L, Li W, et al. Short Sleep Is Associated With Low Bone Mineral Density and Osteoporosis in the Women's Health Initiative. *J Bone Miner Res*. [Internet] 2020. [consultado el 27 marzo 2021] Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31692127/>
19. Rosero Arenas MÁ, Rosero Arenas E, Sánchez Alcantud A, Portaceli Armiñana MA, García García MA. Galactorrea e hiperprolactinemia en una mujer en tratamiento con anticonceptivos. *Semergen*. [Internet] 2008. [consultado el 23 marzo 2021] Disponible en: <https://www.elsevier.es/es-revista-medicina-familia-semergen-40-articulo-galactorrea-e-hiperprolactinemia-una-mujer-13130330>
20. Halperin Rabinovich I, Cámara Gómez R, García Mouriz M, Ollero García-Agulló D. Guía clínica de diagnóstico y tratamiento del prolactinoma y la hiperprolactinemia. *Endocrinol y Nutr*. [Internet] 2013. [consultado el 16 marzo 2021] Disponible en: <https://www.elsevier.es/es-revista-endocrinologia-nutricion-12-articulo-guia-clinica-diagnostico-tratamiento-del-S1575092213000296>
21. Lozano D, Fernández De Castro L, Esbrit P, Álvarez-Arroyo M V. Diabetes

- mellitus y pérdida de masa ósea. *Revista Espanola de Enfermedades Metabolicas Oseas*. [Internet] 2007. [consultado el 27 marzo 2021] Disponible en: <https://www.elsevier.es/es-revista-reemo-70-articulo-diabetes-mellitus-perdida-masa-osea-13100146>
22. Molina Restrepo JF, González Naranjo LA. Osteoporosis: enfoque clínico y de laboratorio. *Med Lab*. [Internet] 2010. [consultado el 28 marzo 2021] Disponible en: <https://www.medigraphic.com/pdfs/medlab/myl-2010/myl1103-4b.pdf>
 23. Dislipemia y metabolismo óseo. ¿Un vínculo común de la osteoporosis y la aterosclerosis? *Rev Osteoporos y Metab Miner*. [Internet] 2011. [consultado el 27 marzo 2021] Disponible en: <http://revistadeosteoporosisymetabolismomineral.com/2017/07/11/dislipemia-y-metabolismo-oseo-un-vinculo-comun-de-la-osteoporosis-y-la-aterosclerosis/>
 24. Orozco P. Atherogenic lipid profile and elevated lipoprotein (a) are associated with lower bone mineral density in early postmenopausal overweight women. *Eur J Epidemiol*. [Internet] 2004. [consultado el 29 marzo 2021] Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15678790/>
 25. Pelton K, Krieder J, Joiner D, Freeman MR, Goldstein SA, Solomon KR. Hypercholesterolemia promotes an osteoporotic phenotype. *Am J Pathol*. [Internet] 2012. [consultado el 27 marzo 2021] Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3432436/>
 26. Kawai H, Furuhashi M, Suganuma N. Serum follicle-stimulating hormone level is a predictor of bone mineral density in patients with hormone replacement therapy. *Arch Gynecol Obstet*. [Internet] 2004. [consultado el 29 marzo 2021] Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/13680264/>
 27. Prior JC, Vigna YM, Schechter MT, Burgess AE. Spinal Bone Loss and Ovulatory Disturbances. *N Engl J Med*. [Internet] 1990. [consultado el 29 marzo 2021] Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2215605/>
 28. Jennings A, Cashman KD, Gillings R, Cassidy A, Tang J, Fraser W, et al. A Mediterranean-like dietary pattern with Vitamin D3 (10 µg/d) supplements reduced the rate of bone loss in older Europeans with osteoporosis at baseline:

- Results of a 1-y randomized controlled trial. *Am J Clin Nutr.* [Internet] 2018. [consultado el 18 marzo 2021] Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30007343/>
29. Conro BP, Kraeme WJ, Mares CM, Flec SJ, Ston MH, Fr AC, et al. Bone mineral density in elite junior olympic weightlifters. *Med Sci Sports Exerc.* [Internet] 1993. [consultado el 3 abril 2021] Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8231753/>
30. Escalante M, Franco-Vicario R. Deporte y masa ósea. *Rev esp enferm metab óseas (Ed impr).* [Internet] 2003. [consultado el 3 abril 2021] Disponible en: <https://www.elsevier.es/es-revista-reemo-70-articulo-deporte-masa-osea-13053313#:~:text=Se%20suele%20aceptar%20que%20el,incluso%20afirman%20que%20puede%20disminuirla.>
31. Singhal V, Reyes KC, Pfister B, Ackerman K, Slattery M, Cooper K, et al. Bone accrual in oligo-amenorrheic athletes, eumenorrheic athletes and non-athletes. *Bone.* [Internet] 2019. [consultado 4 abril 2021] Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29758361/>
32. Nelson ME, Fisher EC, Catsos PD, Meredith CN, Turksoy RN, Evans WJ. Diet and bone status in amenorrheic runners. *Am J Clin Nutr.* [Internet] 1986. [consultado 4 abril 2021] Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/3717065/>

8. ANEXOS

ANEXO I. CONSUMO DE ALCOHOL (en una semana normal de promedio; anotar nº unidades):

- Vaso de vino tinto (50 ml): Otros vinos (50 ml):
- Quinto cerveza (125 ml): Cerveza mediana (330 ml):
- Copas (40 ml): Cava (50 ml):
- Chupitos (25 ml): Carajillos (25 ml):

ANEXO II. TABACO

¿Fuma usted actualmente?	
Nunca fumador	
Sí, regularmente	
Ex fumador 0 a 1 año	
Ex fumador 1 a 5 años	
Ex fumador > 5 años	

Para fumadores/ex fumadores:

¿Qué edad tenía cuándo empezó a fumar?		
¿Qué edad tenía cuándo dejó de fumar?		
¿Aproximadamente cuántos cigarrillos, puros o pipas fuma o fumaba al día ?	Cigarrillos	
	Puros	
	Pipas	

ANEXO III. ADHERENCIA A LA DIETA MEDITERRÁNEA

PREGUNTA	MODO DE VALORACIÓN	PUNTOS
1. ¿Usa usted el aceite de oliva como principal grasa para cocinar?	Si = 1 punto No = 0 puntos	
2. ¿Cuánto aceite de oliva consume en total al día (incluyendo el usado para freír, comidas fuera de casa, ensaladas...)?	4 o más cucharadas = 1 punto Menos de 2 cucharadas = 0 puntos	
3. ¿Cuántas raciones de verdura u hortalizas consume al día ? (las guarniciones o acompañamientos = ½ ración; 1 ración = 200 gr)	2 o más al día (al menos una de ellas en ensaladas o crudas) = 1 punto Menos de 2 raciones = 0 puntos	
4. ¿Cuántas piezas de fruta (incluyendo zumo natural) consume al día ?	3 o más al día = 1 punto Menos de 3 = 0 puntos	
5. ¿Cuántas raciones de carnes rojas, hamburguesas, salchichas o embutidos consume al día ? (ración = 100-150 gr)	Menos de 1 al día = 1 punto 1 o más ración al día = 0 puntos	
6. ¿Cuántas raciones de mantequilla, margarina o nata consume al día ? (porción individual = 12 gr)	Menos de 1 al día = 1 punto 1 o más de 1 ración al día = 0 puntos	
7. ¿Cuántas bebidas carbonatadas y/o azucaradas (refrescos, colas, tónicas, bitter) consume al día ?	Menos de 1 al día = 1 punto 1 o más al día = 0 puntos	
8. ¿Bebe usted vino? ¿Cuánto consume a la semana ?	6 o menos vasos a la semana = 1 punto 7 o más vasos a la semana = 0 puntos	
9. ¿Cuántas raciones de legumbres consume a la semana ? (1 plato o ración de 150 gr)	3 o más por semana = 1 punto Menos de 3 a la semana = 0 puntos	
10. ¿Cuántas raciones de pescado-mariscos consume a la semana ? (1 plato pieza o ración = 100-150 gr de pescado o 4-5 piezas o 200 gr de marisco)	3 o más por semana = 1 punto Menos de 3 a la semana = 0 puntos	
11. ¿Cuántas veces consume repostería comercial (no casera) como galletas, flanes, dulces o pasteles a la semana ?	Menos de 2 por semana = 1 punto 2 o más a la semana = 0 puntos	
12. ¿Cuántas veces consume frutos secos a la semana ? (ración de 30 gr)	3 o más por semana = 1 punto Menos de tres a la semana = 0 puntos	

13. ¿Consume usted preferentemente carne de pollo, pavo o conejo en vez de ternera, cerdo, hamburguesas o salchichas? (carne de pollo = 1 pieza o ración de 100-150 gr)	Si = 1 punto No = 0 puntos	
14. ¿Cuántas veces a la semana consume vegetales cocinados, la pasta, arroz u otros platos aderezados con salsa de tomate, ajo, cebolla o puerro elaborada a fuego lento con aceite de oliva (sofrito)?	Dos o más por semana = 1 punto Menos de dos a la semana = 0 puntos	
RESULTADO FINAL, PUNTUACIÓN TOTAL		

ANEXO IV. CUESTIONARIO INTERNACIONAL DE ACTIVIDAD FÍSICA (IPAQ)

1. Durante los últimos 7 días, ¿en cuánto realizó actividades físicas intensas tales como levantar pesos pesados, cavar, ejercicios aeróbicos o andar rápido en bicicleta?	
Días por semana (indique el número)	
Ninguna actividad física intensa (pase a la pregunta 3)	
2. Habitualmente, ¿cuánto tiempo en total dedicó a una actividad física intensa en uno de esos días?	
Indique cuántas horas por día	
Indique cuántos minutos por día	
3. Durante los últimos 7 días, ¿en cuántos días hizo actividades físicas moderadas tales como transportar pesos livianos, o andar en bicicleta a velocidad regular? No incluya caminar.	
Días por semana (indicar número)	
Ninguna actividad física moderada (pase a la pregunta 5)	
4. Habitualmente, ¿cuánto tiempo en total dedicó a una actividad física moderada en uno de esos días?	
Indique cuántas horas por día	
Indique cuántos minutos por día	
5. Durante los últimos 7 días, ¿en cuántos días caminó por lo menos 10 minutos seguidos?	
Días por semana (indicar número)	
Ninguna caminata (pase a la pregunta 7)	
6. Habitualmente, ¿cuánto tiempo en total dedicó a caminar en uno de esos días?	

Indique cuántas horas por día	
Indique cuántos minutos por día	
7. Durante los últimos 7 días, ¿cuánto tiempo pasó sentado durante un día hábil?	
Indique cuántas horas por día	
Indique cuántos minutos por día	

ANEXO V. MODELO DE HOJA DE INFORMACIÓN AL PACIENTE Y CONSENTIMIENTO INFORMADO



Estudio prospectivo y controlado sobre el riesgo de osteopenia, osteoporosis y fractura ósea en pacientes con hiperprolactinemia iatrogénica por antipsicóticos

Nos dirigimos a usted para informarle sobre un estudio de investigación en el que se le invita a participar. El estudio ha sido aprobado por un Comité de Ética. Nuestra intención es que usted reciba la información correcta y suficiente para que pueda **decidir si acepta o no participar en este estudio**. Yo lea esta hoja informativa con atención y nosotros le aclaremos las dudas que le puedan surgir. Además, puede consultar con las personas que considere oportuno.

Antes de que usted decida su participación es importante que entienda para qué se hace este estudio y cómo se utilizará la información. Para ello en este documento le explicamos en qué consiste el estudio y le daremos información de otros temas relacionados que le puedan interesar. Además, puede hacerle a su médico todas las preguntas que considere oportunas en relación con el estudio. tome el tiempo que necesite para tomar la decisión, y pregunte a su médico las dudas que pudieran quedarle.

Si decide participar, tendrá que firmar dos copias de este documento, una de las cuales quedará en poder de su médico y la otra le será entregada a usted para que disponga de la información relacionada con el estudio.

¿Para qué se realiza el estudio?

Es conocido que algunos tratamientos antipsicóticos producen una elevación de la concentración de la hormona prolactina en sangre. La prolactina es una hormona natural segregada por el cerebro que en niveles por encima de lo normal puede asociarse a algunos problemas de salud como la disfunción sexual o alteraciones en el metabolismo óseo.

PARTICIPACIÓN VOLUNTARIA

Le invitamos a participar en el estudio porque ha sido diagnosticado de un trastorno mental grave y por razones clínicas de su diagnóstico a nivel de salud mental está siendo tratado con fármacos antipsicóticos.

Debe saber que su participación en este estudio es voluntaria y que puede decidir NO participar. Si decide participar, puede cambiar su decisión y retirar el consentimiento en cualquier momento, sin que por ello se altere la relación con su médico ni se produzca perjuicio alguno en su atención sanitaria.

OBJETIVO DEL ESTUDIO

Se trata de un estudio en el que participarán pacientes de salud mental tratados con antipsicóticos que, como usted, han decidido participar voluntariamente.

El objetivo principal de este estudio es conocer el grado de degeneración ósea que pueda presentar, en relación al incremento de la hormona llamada prolactina asociada con los diferentes tratamientos antipsicóticos, pudiendo así, evaluar la repercusión de la hiperprolactinemia en su metabolismo óseo.

DESCRIPCIÓN DEL ESTUDIO

Entre un total de 100 y 300 pacientes como usted atendidos en diferentes consultas participarán en el estudio de forma voluntaria.

Para ello, se hará una medición de los niveles en sangre de prolactina, se evaluará su estado de mineralización ósea realizando pruebas específicas como la densitometría ósea y le aplicaremos unos cuestionarios sobre su estilo de vida, actividad física y hábitos de alimentación habitual. Describimos en el siguiente apartado en detalle en qué consiste estas pruebas a realizar.

ACTIVIDADES DEL ESTUDIO

El estudio es transversal lo que significa que las pruebas se recogen en las semanas posteriores a la firma del consentimiento. No es preciso un seguimiento a lo largo del tiempo una vez dichas pruebas se hayan recogido (y que enumeramos a continuación):

- Se hará una medición de los niveles en sangre de prolactina para lo que será preciso efectuarle una analítica sanguínea. En caso de que se detecten niveles de prolactina en sangre por encima de lo normal, será informado por su médico.
- Evaluará su estado de mineralización ósea realizando pruebas específicas como la densitometría de la cadera y de la columna vertebral. La prueba no es invasiva ni dolorosa y durará alrededor de 15 minutos. Constituye el estudio de primera línea para medir la densidad mineral de los huesos con alta exactitud y con una muy baja tasa de radiación (bastante inferior a la de una radiografía de tórax).
- También le aplicaremos unos cuestionarios sobre su estilo de vida, actividad física y hábitos de alimentación habitual.
- Por último, precisaremos de acceso a su historia clínica para la obtención de los datos referentes a sus hábitos tóxicos si los hubiere, sociodemográficos y clínicos. También precisaremos recoger el tiempo que lleva con el tratamiento, los antipsicóticos tratados en el pasado, así como el tiempo y dosis que ha estado con ellos.

Usted va a seguir tomando el mismo tratamiento pautado por su médico con anterioridad a su participación en el estudio y no se le realizará ningún cambio para participar en este estudio.

RIESGOS Y MOLESTIAS DERIVADOS DE SU PARTICIPACIÓN EN EL ESTUDIO

Al ser un estudio observacional, si usted decide participar en el estudio se realizará la misma atención clínica que si lo rechazase.

En caso de decidir salir del estudio a lo largo del mismo, esto no supondrá ningún perjuicio para usted en ningún sentido. Usted seguirá recibiendo igualmente el tratamiento y asistencia médica adecuados de la misma forma que lo recibe habitualmente.

Las únicas **responsabilidades** del participante en relación al estudio es el cumplimiento con las visitas y actividades del estudio. En caso del desistimiento del mismo, usted podrá retirarse del estudio en cualquier momento y por cualquier motivo. Deberá comunicárselo a su médico y se le pedirá que firme un documento de retirada del consentimiento.

POSIBLES BENEFICIOS

Se debe comentar los beneficios esperados para el sujeto, si pudiera haberlos y añadir que **es posible que no obtenga ningún beneficio para su salud** por participar en este estudio.

ADVERTENCIA RELATIVA AL EMBARAZO

De producirse un embarazo durante su participación en el estudio debe informar a su médico de inmediato para recibir la asistencia médica adecuada. Es criterio de exclusión del estudio ser gestante y, al ser un estudio observacional, recibiría la misma atención clínica que si usted no estuviera incluida.

PROTECCIÓN DE DATOS PERSONALES

El promotor se compromete al cumplimiento de la Ley Orgánica 3/2018, de 5 de diciembre, de Protección de Datos y garantía de los derechos digitales y al Real Decreto que la desarrolla (RD 1720/2007). Los datos recogidos para el estudio estarán identificados mediante un código, de manera que no incluye información que pueda identificarle, y solo su médico del estudio/colaboradores podrá relacionar dichas datos con usted y con su historia clínica. Por lo tanto, su identidad no será revelada a persona alguna salvo excepciones en caso de urgencia médica o requerimiento legal. el tratamiento, la comunicación y la cesión de los datos de carácter personal de todos los participantes se ajustarán a lo dispuesto en esta ley.

Desde el pasado 25 de mayo de 2018 es de plena aplicación la nueva legislación en la UE sobre datos personales, en concreto el Reglamento 2016/679 del Parlamento Europeo y del Consejo de 27 de abril de 2016 de Protección de Datos (RGPD). Por ello, es importante que conozca la siguiente información:

- Además de los derechos que ya conoce (acceso, modificación, oposición y cancelación de datos) ahora también puede limitar el tratamiento de datos que sean incorrectos, solicitar una copia o que se trasladen (portabilidad) los datos que usted ha facilitado para el estudio. Para ejercitar sus derechos, dirijase al investigador principal del estudio. Le recordamos que los datos no se pueden eliminar aunque deje de participar en el ensayo para garantizar la validez de la investigación y cumplir con los derechos legales y los requisitos de autorización de medicamentos. Asimismo, tiene derecho a dirigirse a la agencia de Protección de Datos si no quedara satisfecho.

- Tanto el Centro como el equipo investigador son responsables respectivamente del tratamiento de sus datos y se comprometen a cumplir con la normativa de Protección de Datos en vigor. Los datos recogidos para el estudio estarán identificados mediante un código, de manera que no se incluye información que pueda identificarle, y solo su médico del estudio/colaboradores podrá relacionar dichos datos con usted y con su historia clínica. Por lo tanto, su identidad no será revelada a ninguna otra persona salvo a las autoridades sanitarias, cuando así lo requieran o en casos de urgencia médica. Los Comités de Ética de la investigación, los representantes de la Autoridad Sanitaria en materia de inspección y el personal autorizado por el investigador principal, únicamente podrán acceder para comprobar los datos personales, los procedimientos del estudio clínico y el cumplimiento de las normas de buena práctica clínica (siempre manteniendo la confidencialidad de la información).
- El investigador está obligado a conservar los datos recogidos para el estudio al menos hasta 25 años tras su finalización. Posteriormente, su información personal solo se conservará por el centro para el cuidado de su salud y por el investigador para otros fines de investigación científica si usted hubiera otorgado su consentimiento para ello y si así lo permite la ley y requisitos éticos aplicables.

GASTOS Y COMPENSACIÓN ECONÓMICA

Usted no tendrá que pagar por pruebas específicas del estudio. Su participación en el estudio no le supondrá ningún gasto adicional a la práctica clínica habitual.

No recibirá compensación económica por su participación.

OTRA INFORMACIÓN RELEVANTE

Debe saber que puede ser excluido del estudio si los investigadores del estudio lo consideran oportuno, ya sea por motivos de seguridad o porque consideran que no está cumpliendo con los procedimientos establecidos. En cualquiera de los casos, usted recibirá una explicación adecuada del motivo que ha ocasionado su retirada del estudio.

Al firmar la hoja de consentimiento adjunta, se compromete a cumplir con los procedimientos del estudio que se le han expuesto.

¿QUÉ TRATAMIENTO RECIBIRÉ CUANDO FINALICE EL ESTUDIO?

Cuando acabe su participación recibirá el mejor tratamiento disponible (al igual que durante el estudio al ser observacional) y que su médico considera el más adecuado para su enfermedad.

CONTACTO EN CASO DE DUDAS

Si durante su participación tiene alguna duda o necesita obtener más información, póngase en contacto con (nombre y teléfono del equipo investigador).

Yo....., como testigo, afirmo que en mi presencia se ha informado a D/Dª y se ha leído la hoja de información que se le ha entregado sobre el estudio, de modo que:

- Ha podido hacer preguntas sobre el estudio.
- Ha recibido suficiente información sobre el estudio.
- Ha hablado con (nombre del investigador).
- Comprende que su participación es voluntaria.
- Comprende que puede retirarse del estudio:
 - Cuando quiera.
 - Sin tener que dar explicaciones.
 - Sin que esto repercuta en sus cuidados médicos.

Recibiré una copia firmada y fechada de este documento de consentimiento informado.

Fechar y firma del testigo:

Fecha y firma del investigador:

El participante desea que le comuniquen la información derivada de la investigación que pueda ser relevante para su salud:

SI

NO

Fechar y firma del testigo:

Fecha y firma del investigador:

El participante del estudio ha indicado que no puede leer/escribir. Un miembro del personal del estudio le ha leído el documento de consentimiento, lo ha revisado y comentado con el participante y se le ha concedido la oportunidad de hacer preguntas o consultarlo con otras personas. El testigo ha de ser una persona imparcial, ajena al estudio.

Este documento se firmará por duplicado quedándose una copia el investigador y otra el paciente.

Yo (nombre y apellidos)

.....

- He leído la hoja de información que se me ha entregado sobre el estudio.
- He podido hacer preguntas sobre el estudio.
- He recibido suficiente información sobre el estudio.
- Comprendo que mi participación es voluntaria comprendo que puedo retirarme del estudio:
 - Cuando quiera.
 - Sin tener que dar explicaciones.
 - Sin que esto repercuta en mis cuidados médicos.

Recibiré una copia firmada y fechada de este documento de consentimiento informado. Presto libremente mi conformidad para participar en el estudio.

Fechar y firma del testigo:

Fecha y firma del investigador:

Deseo que me comuniquen la información derivada de la investigación que pueda ser relevante para mi salud.

SI

NO

Cuando se obtenga el CI en personas con capacidad modificada para dar su CI:

Fecha y firma del representante legal, familiar o persona vinculada de hecho:

Fecha y firma del investigador: