



**VNiVERSiDAD
D SALAMANCA**

Universidad de Salamanca

Programa de Doctorado en Fisiopatología y
Farmacología

- TESIS DOCTORAL -

**Consecuencias de la hiperprolactinemia
iatrogénica asociada a antipsicóticos
en la enfermedad mental grave**

José María Acosta Rodríguez

Curso académico 2022/2023

Director

Dr. Ángel Luis Montejo González

Profesor Titular del Departamento de Enfermería y
Fisioterapia. Universidad de Salamanca.

Psiquiatra en Centro de atención primaria San
Juan. Salamanca.

Investigador Principal del grupo "Investigación
Clínica en Psiquiatría y Tratamientos Avanzados"
en el Instituto de Investigación Biomédica de
Salamanca (IBSAL), Salamanca.

Tutora

Dra. María Nélide Eleno Balboa

Catedrática de Universidad del Departamento de
Fisiología y Farmacología. Universidad de
Salamanca.

Investigadora del grupo "Investigación
Traslacional en Enfermedades Renales y
Cardiovasculares" en el Instituto de Investigación
Biomédica de Salamanca (IBSAL), Salamanca.

Agradecimientos

Sin el apoyo de los pacientes este proyecto no hubiera sido posible. Por ello, en primer lugar, quiero agradecer su colaboración a todas aquellas personas que decidieron participar en esta investigación, así como a sus familiares y cuidadores. Mi más absoluta admiración y agradecimiento hacía todos ellos.

Al Dr. Ángel Luis Montejo González por iniciarme en el campo de la investigación clínica y acompañarme en este propósito durante todo este tiempo. Un trabajo de investigación siempre entraña una alta dedicación, cambios en su estructura, enfoques... Gracias por su dirección.

A la Dra. María Nélide Eleno Balboa por interesarse en mi propuesta desde el primer momento y apostar por ella.

A todos mis compañeros de la Unidad de Investigación en Neurociencias y Salud Mental. En especial, a la Dra. Bárbara Buch porque siempre que he necesitado ayuda y orientación ha estado ahí para apoyarme.

Al equipo de la unidad de Salud Mental del Centro de Salud de San Juan, y en especial a Pepa por todos sus consejos.

A los compañeros de la Unidad de Investigación en Atención Primaria de Salamanca. Agradezco enormemente las provechosas reuniones con el Dr. Luis García Ortiz y el Dr. Manuel Ángel Gómez Marcos, y el apoyo constante de Susana González y la Dra. Cristina Lugones.

Por la orientación y ayuda en el campo del análisis de datos a la Dra. Nerea González y Ana Belén Nieto.

Al Instituto de Salud Carlos III y a la junta de Castilla y León por la concesión de fondos para este tipo de proyectos.

A mis padres, que día a día me han acompañado para conseguir lograr este objetivo.

A Juanma, porque con tu apoyo durante la última etapa de este proyecto todo ha sido mucho más fácil.

A mis amigos, que son la familia que uno elige y lo han demuestran a diario.

Sin duda, el doctorado ha sido una carrera de fondo. Inmensas gracias a todos por acompañarme hasta lograrlo.

Abreviaturas

- 1,25 (OH) 2D:** 1 α ,25-dihidroxitamina D.
- ABI:** Ankle brachial index (Índice tobillo-brazo).
- ACM:** Análisis de Correspondencias Múltiple.
- ACTH:** Hormona adrenocorticotrópica.
- AHA:** American Heart Association (Asociación Americana del Corazón).
- AMP:** Complejo cinasa activada por monofosfato de adenina.
- APOC3:** Apolipoproteína C-III.
- APS:** Antipsicóticos.
- ARA II:** Antagonistas de los receptores de la angiotensina II.
- CAVI:** Cardio ankle vascular index (Índice vascular corazón-tobillo).
- CIAP 2:** Clasificación Internacional de Atención Primaria. Segunda versión.
- CIE 10:** Clasificación Internacional de Enfermedades. Décima edición.
- CIE-11:** Clasificación Internacional de Enfermedades. Décimo primera revisión.
- CL:** Columna lumbar.
- CM:** Centímetros.
- DHD:** Dosis diaria definida por mil Habitantes y Día.
- DMO:** Densidad mineral ósea.
- DPP4:** Inhibidores de la dipeptidil peptidasa-4.
- DS:** Disfunción sexual.
- DSM-5:** Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fifth Edition (Manual diagnóstico y estadístico de los trastornos mentales, Quinta edición).
- EDEM:** Estudio de Epidemiología de la Disfunción Eréctil Masculina.
- EV:** Edad vascular.
- FSH:** Hormona estimulante de los folículos.

GH: Hormona del crecimiento.

GLP 1: Agonistas del receptor de péptido similar al glucagón tipo 1.

HDL: High-density lipoprotein (Lipoproteínas de alta densidad).

HPRL: Hiperprolactinemia.

HPRLi: Hiperprolactinemia iatrogénica.

ICT: Índice vascular corazón-tobillo.

IECAS: Inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina.

IIEF: Internacional Index of Erectile Function.

IMC: Índice de masa corporal.

IPAQ: Cuestionario internacional de actividad física.

ISRS: Inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina.

KG: Kilogramos.

LAI: Inyectable de acción larga.

LDL: Low-density lipoprotein (Lipoproteínas de baja densidad).

LH: Hormona luteinizante.

LSD: Dietilamida de ácido lisérgico.

MEDAS: Mediterranean Diet Adherence Screener (Cuestionario de adherencia a la dieta mediterránea).

Ng/ml: Nanogramos por mililitro.

OMS: Organización Mundial de la Salud.

PCP: Fenciclidina.

PCR-us: Proteína C reactiva ultrasensible.

PIH: Factor inhibidor de prolactina.

PRF: Factor liberador de prolactina.

PRO: Prolactina.

PRSexDQ-SALSEX: Psychotropic-Related Sexual Dysfunction Questionnaire (Cuestionario de disfunción sexual relacionado con psicotrónicos).

PTHi: Hormona paratiroidea.

SCORE: Systematic Coronary Risk Evaluation (Evaluación sistemática del riesgo coronario).

Sd: Desviación estándar.

SM: Síndrome metabólico.

SNS: Sistema Nacional de Salud.

TRH: Hormona liberadora de tirotropina.

TSH: Hormona estimulante de la tiroides.

UKU: Udvalg für Kliniske Undersogelser (Escala de valoración de efectos secundarios derivados del consumo de psicofármacos).

VOP-bt: Velocidad de onda de pulso brazo-tobillo.

VOP-CF: Velocidad de la onda de pulso carótida-femoral.

WHOQOL-BREF: The World Health Organization quality of life (Escala de calidad de vida de la Organización Mundial de la Salud - Breve).

Resumen

Antecedentes: La seguridad clínica es un aspecto esencial en el desarrollo y uso terapéutico de medicamentos. La efectividad y seguridad farmacológica son la garantía de la ausencia de efectos nocivos en los pacientes. Entre ellos la hiperprolactinemia iatrogénica derivada del uso de ciertos antipsicóticos es un factor a tener en cuenta por sus múltiples repercusiones para la salud del paciente.

Objetivos: El objetivo principal fue el de estudiar las diferentes repercusiones en la salud física que puede ocasionar la hiperprolactinemia iatrogénica asociada a antipsicóticos en personas con enfermedad mental crónica.

Métodos: Estudio observacional longitudinal de tipo casos - control. La muestra estaba formada por 375 participantes (195 casos y 180 controles) en los que se evaluó la disfunción sexual, el riesgo óseo y el riesgo cardiovascular asociados a la hiperprolactinemia iatrogénica por antipsicóticos. Las evaluaciones se llevaron a cabo en varias visitas.

Resultados: De forma global se describió un mayor índice de disfunción sexual, riesgo óseo y riesgo cardiovascular entre los casos en comparación a los controles. Identificando mayores prevalencias entre el grupo que presentaba hiperprolactinemia. Se describió que las mujeres presentan valores más elevados de prolactina que los hombres y a nivel óseo se cuantificó para el pico de masa ósea en cadera un posible punto de corte a tener en cuenta como inicio del daño óseo, en un valor de prolactina de 44.15 ng/ml. Y para la cadera en 45.05 ng/ml.

Conclusión: La hiperprolactinemia iatrogénica derivada del uso de antipsicóticas es una condición que requiere un control constante por parte de los profesionales sanitarios ya que produce diversos efectos adversos en la salud del paciente que conducen a una peor calidad de vida y a un declive del bienestar personal.

Palabras clave: hiperprolactinemia; osteoporosis; cardiovascular; antipsicótico

Abstract

Background: Clinical safety is an essential aspect in the development and therapeutic use of medications. Pharmacological effectiveness and safety ensure the absence of harmful effects on patients. Among these, iatrogenic hyperprolactinemia resulting from the use of certain antipsychotics is a factor to be considered due to its multiple repercussions on the patient's health.

Objectives: The main objective was to study the different impacts on physical health that iatrogenic hyperprolactinemia associated with antipsychotics can cause in individuals with chronic mental illness.

Methods: Longitudinal observational case-control study. The sample consisted of 375 participants (195 cases and 180 controls) who were evaluated for sexual dysfunction, bone risk, and cardiovascular risk associated with iatrogenic hyperprolactinemia from antipsychotics. The evaluations were conducted during several visits.

Results: Overall, a higher incidence of sexual dysfunction, bone risk, and cardiovascular risk was described among cases compared to controls, with higher prevalence identified in the group with hyperprolactinemia. It was found that women had higher prolactin levels than men, and concerning bone health, a possible cutoff point for the initiation of bone damage was quantified for peak bone mass in the hip, with a prolactin value of 44.15 ng/ml. For the hip, it was 45.05 ng/ml.

Conclusion: Iatrogenic hyperprolactinemia resulting from the use of antipsychotics is a condition that requires constant monitoring by healthcare professionals, as it produces various adverse effects on the patient's health, leading to a poorer quality of life and a decline in personal well-being.

Keywords: hyperprolactinemia; osteoporosis; cardiovascular; antipsychotic.

ÍNDICE

Tabla de contenido

Agradecimientos	6
Abreviaturas	8
Resumen	12
Abstract	13
ÍNDICE	15
INTRODUCCIÓN	21
Antecedentes	22
Hacia una salud mental saludable.....	22
Salud mental en España	23
El trastorno psicótico	24
Clasificación y prevalencia de la psicosis.....	26
Antipsicóticos	29
Concepto e historia	29
Clasificación.....	31
Mecanismos de acción y seguridad clínica.....	31
Consumo de antipsicóticos en España	35
Hiperprolactinemia iatrogénica asociada a antipsicóticos	37
Relaciones entre la hiperprolactinemia iatrogénica y la lesión en órganos diana.....	38
Principales efectos adversos derivados de la hiperprolactinemia iatrogénica por antipsicóticos.....	39
HIPÓTESIS Y OBJETIVOS	56
Hipótesis	57
Objetivos	57
METODOLOGÍA	60
Diseño	61
Ámbito de estudio.....	61
Población del estudio	62
Procedimientos	63
Variables del estudio	63
Entrevista clínica semiestructurada	63
Revisión de la historia clínica	64
Análisis de sangre y orina. Valor de PRL en sangre periférica.....	64
Información de tratamientos farmacológicos antipsicóticos y su relación con la prolactina	64
Actividad sexual.....	65

Grado de disfunción sexual	65
Efectos secundarios derivados del consumo de psicofármacos	66
Estimación del nivel de calidad de vida.....	66
Talla	67
Peso corporal.....	67
Índice de masa corporal	67
Perímetro de cintura	67
Tensión arterial y frecuencia cardíaca	67
Rigidez arterial.....	68
Función vascular.....	68
Systematic Coronary Risk Evaluation (SCORE)	69
Riesgo cardiovascular según la estimación de D'Agostino:	70
Actividad física.....	71
Adhesión a la dieta mediterránea.....	71
Densidad mineral ósea	72
Composición corporal	72
Análisis estadístico:	74
Consideraciones éticas:	75
Fases de estudio y cronograma:	76
RESULTADOS	78
Riesgo de osteoporosis, osteopenia y fractura ósea:	79
Demografía y antecedentes médicos:.....	79
Consumo de tabaco, alcohol y drogas:	88
Tabaco	88
Alcohol.....	88
Sustancias de abuso	89
Menopausia.....	91
Tratamientos antipsicóticos	92
Hiperprolactinemia	95
Hiperprolactinemia y su relación con la calidad de vida.....	100
Consumo de psicofármacos no antipsicóticos y riesgo óseo	102
Factores de riesgo y su relación con el daño óseo.....	104
Relación con el consumo de alcohol, tabaco y drogas.....	108
Farmacología concomitante.....	109
Obesidad	110
Adherencia a la dieta mediterránea.....	111

Valores de calcio sérico, fosfato, magnesio y fosfatasa alcalina.....	113
Diabetes mellitus.....	113
Nivel de creatinina, calcio en orina e índice calcio/creatinina.....	114
Alteración hormonal	115
Actividad física y sedentarismo	115
Menopausia.....	118
Análisis de la densidad mineral ósea. Prevalencia de osteopenia y osteoporosis y su relación con la hiperprolactinemia.	124
Tipos de antipsicóticos, hiperprolactinemia y daño óseo.....	135
Aparición del daño óseo. Punto de corte de valor de prolactina.....	142
Disfunción sexual	145
Características de la muestra experimental y control	145
Tabaco, alcohol y sustancias de abuso.....	149
Calidad de vida (WHO)	150
Nivel de prolactina	150
Registro de actividad sexual.....	151
Afectación hormonal.....	152
Frecuencia e intensidad de la disfunción sexual. Comparación con grupo control.....	159
Relación entre prolactina y severidad de DS. Impacto del tratamiento antipsicótico.....	166
Valor de prolactina máxima con el antipsicótico actual y su relación con la disfunción sexual.....	167
Tipos de antipsicóticos y su relación con la disfunción sexual.....	169
Efectos secundarios derivados de la escala UKU	171
Relación del grado de severidad de DS y de HPRL (según valores máximos con el tratamiento antipsicótico actual), con las variables sexo, combinación de APS actual y en el pasado, y consumo de benzodiacepinas: Análisis de correspondencias múltiples.	173
Cardiovascular	175
Características de la muestra experimental y control	175
Factores de riesgo cardiovascular y antecedentes médicos	179
Tratamiento concomitante	180
Consumo de tabaco, alcohol y drogas de abuso.....	182
Nivel de prolactina	183
Relevancia clínica de parámetros bioquímicos y físicos asociados al riesgo cardiovascular	185
DISCUSIÓN	212
CONCLUSIONES	219
LIMITACIONES	223

BIBLIOGRAFIA	226
ANEXO	254

INTRODUCCIÓN

Antecedentes

Hacia una salud mental saludable

La trascendencia de la salud mental en la sociedad actual es cada vez más relevante, ya que afecta directamente a la calidad de vida de las personas. En el año 2001, la Organización Mundial de la Salud (OMS) modernizó la definición clásica dada al concepto de salud mental, redirigiéndolo a *"un estado de bienestar en el cual el individuo se da cuenta de sus propias aptitudes, puede afrontar las presiones normales de la vida, puede trabajar productiva y fructíferamente y es capaz de hacer una contribución a su comunidad"*¹, y no enmarcándolo solo a un estado de bienestar emocional, psicológico y social en ausencia de enfermedad, que permita el desarrollo social del individuo. Es decir, se empieza a considerar la importancia que tiene la promoción de la salud mental como una herramienta preventiva de estabilidad y evolución.

El declive de la salud mental puede manifestarse de diferentes formas, como ansiedad, trastornos psicóticos, depresión, trastornos alimentarios, adicciones, estrés postraumático, entre otros. Estos problemas pueden afectar a la forma en que pensamos, sentimos y actuamos, lo que puede tener un impacto negativo en nuestro día a día.

Por otro lado, cuando estamos mentalmente saludables podemos disfrutar de las relaciones interpersonales, las actividades y los momentos cotidianos. Nos permite tomar decisiones informadas y racionales, resolver problemas de manera más efectiva y desarrollar nuestras herramientas afectivas y emocionales correctamente.

Además, el equilibrio mental es esencial para la salud física, estableciéndose una relación bidireccional, lo que significa que la salud mental puede afectar a la salud física y viceversa. Por ejemplo, el estrés crónico puede tener un impacto negativo en el sistema cardiovascular, el inmunológico y la salud digestiva². Por lo tanto, es importante tratar y prevenir los problemas de índole mental para mantener una buena salud física.

También es relevante destacar que la salud mental es un problema que afecta a todas las personas, independientemente de la edad, el género, la cultura o el nivel socioeconómico.

La promoción de un estado mental saludable debe hacerse a nivel comunitario y social. Las políticas y programas dirigidas a ello pueden ayudar a prevenir patologías en este sentido³, mejorar la calidad de vida de las personas y reducir la estigmatización asociada a estos problemas. La educación sobre la salud mental y la promoción de la conciencia sobre la importancia de la salud mental, también resultan una pieza fundamental de apoyo y sociabilización para el individuo.

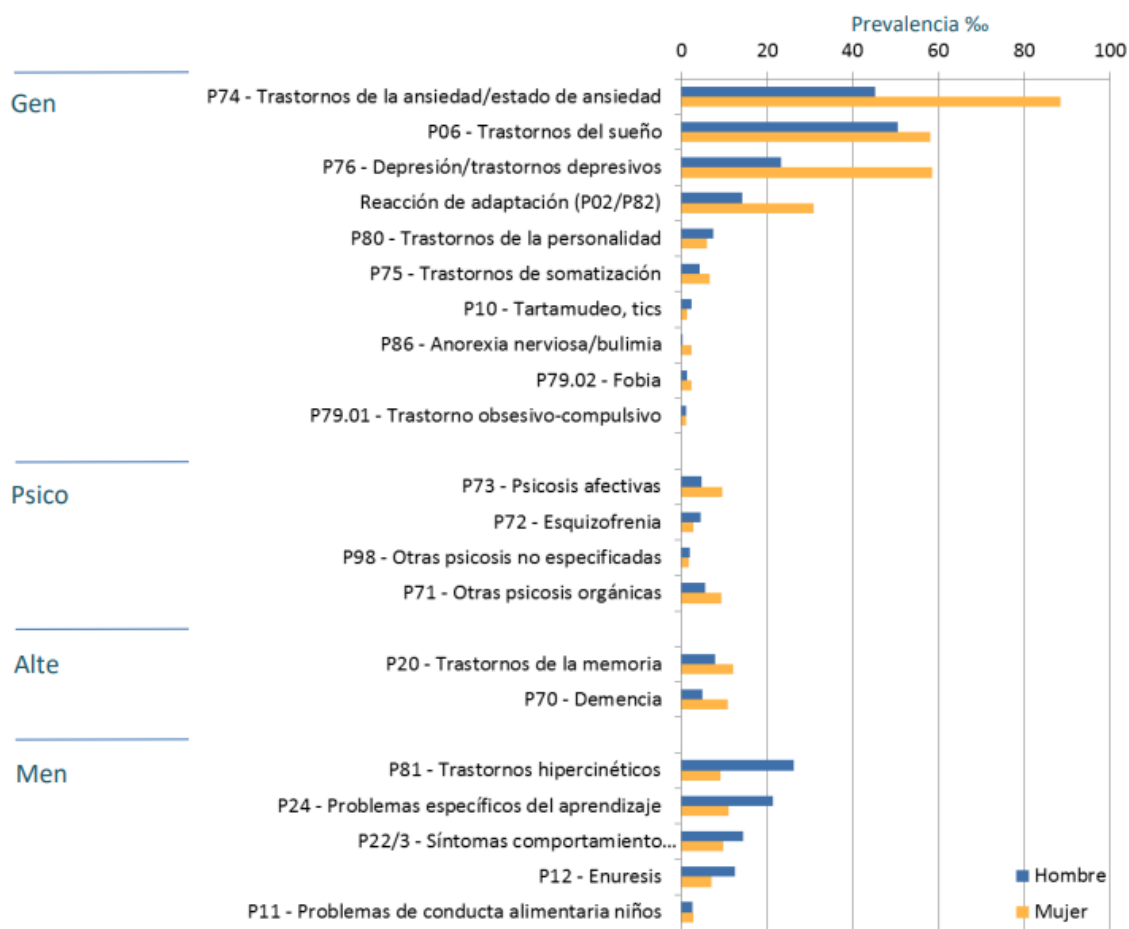
Salud mental en España

A lo largo de los últimos años, la salud mental ha pasado a ser en España un foco de atención exponencial. El diagnóstico mental más frecuentemente registrado en las historias clínicas de atención primaria es el trastorno de ansiedad que afecta al 6,7% de la población, seguido de los trastornos del sueño (5,4%) y de los eventos depresivos (4,1%). Las psicosis tienen una prevalencia más baja, en torno al 1,2%. Entre los subtipos de psicosis, la afectiva es la que mayor prevalencia presenta con un 7,2%⁴. Además, existe un alto índice de suicidios en nuestro país, manteniéndose como la primera causa de muerte externa en el año 2021, con 4.003 fallecimientos⁵.

La prevalencia de problemas de salud mental en España se muestra en la Figura 1.

Figura 1. Prevalencia de problemas de salud mental en España.

Fuente: Ministerio de Sanidad del Gobierno de España⁴.



El trastorno psicótico

La Clasificación Internacional de Enfermedades (CIE-10) recoge que en los trastornos psicóticos se produce una alteración de la realidad y del comportamiento, acompañándose de síntomas positivos (delirios, alucinaciones, pensamiento y conducta desorganizados, experiencias de pasividad y falta de control), síntomas negativos (afecto abolido o aplanado) y alteraciones de tipo psicomotor. Además, la sintomatología no puede deberse a una causa orgánica o externa⁶.

En España, la psicosis es un problema de salud mental cuya prevalencia ha aumentado a lo largo de los últimos años y los individuos que la padecen tienen un mayor riesgo de sufrir problemas sociales, laborales y de salud física. Asimismo, la psicosis también se ha asociado con el incremento en la mortalidad⁷.

Existe una fuerte asociación entre las personas que sufren psicosis y la estigmatización derivada de ello. El estigma se refiere a la discriminación, el rechazo o la exclusión social que enfrentan las personas con enfermedades mentales debido a la falta de comprensión y a la percepción negativa y errónea que existe en la sociedad acerca de este tipo de patologías. Este estigma puede tener un impacto profundo en el aislamiento personal del individuo pudiendo manifestarse de varias maneras:

1. Aislamiento social: La estigmatización puede llevar a la exclusión social y al rechazo por parte de amigos, familiares, compañeros de trabajo y la comunidad en general; incrementando la tendencia a que las personas se sientan solas, incomprendidas y marginadas, lo que a su vez puede empeorar su salud mental.
2. Autoaislamiento: El estigma también puede llevar a las personas con enfermedades mentales a aislarse a sí mismas por temor a ser juzgadas o rechazadas. Pueden sentir vergüenza o culpa, evitar interactuar con otros o participar en actividades sociales para de este modo no enfrentar la discriminación o el rechazo, resultando en un aislamiento personal autoimpuesto, lo que puede tener un impacto negativo en la salud mental y emocional de la persona.
3. Hermetismo: Las personas con enfermedades mentales pueden sentirse avergonzadas o estigmatizadas por su condición, lo que puede hacer que eviten buscar tratamiento o apoyo profesional. El temor al juicio o la discriminación conllevan a un mayor aislamiento emocional y a la falta de acceso a la atención adecuada.
4. Falta de oportunidades: Por discriminación en el ámbito laboral, educativo y en otras áreas de la vida, teniendo que superar mayores obstáculos para acceder a oportunidades laborales, educativas o de vivienda debido al estigma asociado a su condición. Esto puede resultar en una reducción de las oportunidades de vida y en un mayor aislamiento personal.

En resumen, la estigmatización de las enfermedades mentales puede tener un impacto significativo en el aislamiento personal de las personas que las padecen. Es importante trabajar en la sensibilización, educación y promoción de la aceptación y comprensión de las enfermedades mentales en la

sociedad para reducir el estigma y promover una comunidad inclusiva y solidaria para las personas que padecen enfermedades mentales⁸.

En España, la atención en salud mental es responsabilidad del Sistema Nacional de Salud (SNS), que ofrece servicios públicos en todo el país. Sin embargo, a menudo se reportan largas listas de espera y falta de recursos para atender adecuadamente a la población, lo que incide de forma directa en la calidad de la asistencia.

Por todo ello, el tratamiento de la psicosis es de suma importancia para mantener la salud mental de las personas afectadas, siendo necesario que las autoridades sanitarias españolas fortalezcan los programas de prevención y tratamiento de la psicosis. Esto incluye una formación adecuada de profesionales de la salud para el diagnóstico y tratamiento de la psicosis, así como programas de prevención, educación y apoyo a las personas que padecen este tipo de trastornos.

Clasificación y prevalencia de la psicosis

La Clasificación Internacional de Atención Primaria en su segunda versión (CIAP2) clasifica la psicosis en cuatro subtipos para establecer una relación taxonómica que pueda relacionarse de una manera más simple a la hora de su estudio estadístico. Estos subgrupos son: psicosis afectiva, esquizofrenia, otras psicosis y psicosis orgánicas^{9,10}.

- Las psicosis afectivas cursan con estados de ánimo de tipo maníaco y la presencia o no de ansiedad, englobando a todos los trastornos bipolares. La psicosis más prevalente es la afectiva (7,2%). Afecta en mayor medida al género femenino (9,6% en mujeres, frente a 4,8% hombres) y guarda una mayor relación con rentas más precarias⁴.
- La esquizofrenia se caracteriza por la presencia de alucinaciones, delirios, trastornos del pensamiento y alteraciones en el comportamiento y la emoción.
 - o Etiología de la esquizofrenia: La causa exacta de la esquizofrenia no se conoce con certeza, pero se cree que es el resultado de una combinación de

factores genéticos, químicos y ambientales. Algunos de los principales factores etiológicos que se han identificado incluyen:

- Factores genéticos: Se ha observado que existe una predisposición genética a la esquizofrenia. Sin embargo, no hay un solo gen responsable de la patología, sino que es probable que múltiples genes estén involucrados¹¹.
 - Desequilibrio químico cerebral: Se ha descubierto que hay anormalidades en la actividad de ciertos neurotransmisores en las personas con esquizofrenia. Específicamente, se cree que la dopamina, un neurotransmisor específico, tiene un papel importante en el desarrollo de la enfermedad¹². También juegan un papel destacable la serotonina y el glutamato.
 - Factores ambientales: Se ha sugerido que factores como el estrés durante el embarazo, complicaciones durante el parto, exposición a virus o infecciones durante la infancia, traumas y abusos en la niñez, así como el consumo de sustancias psicoactivas, pueden aumentar el riesgo de desarrollar esquizofrenia^{13,14}.
- o Historia de la esquizofrenia: La esquizofrenia ha sido conocida por diferentes nombres a lo largo de la historia y ha sido descrita en diversas culturas en todo el mundo. Algunos hitos que destacar acerca de la historia de la esquizofrenia son:
- Siglo XIX: En 1887, el psiquiatra alemán *Emil Kraepelin* acuñó el término "demencia precoz" para describir una serie de síntomas psicóticos que ahora se consideran característicos de la esquizofrenia. *Kraepelin* también fue uno de los primeros en reconocer la naturaleza crónica y deteriorante del trastorno¹⁵.

- Siglo XX: En la década de 1910, el psiquiatra suizo *Eugen Bleuler* acuñó el término "esquizofrenia" para describir la ruptura de la función mental en personas con trastornos psicóticos. *Bleuler* hizo hincapié en que la esquizofrenia no necesariamente implicaba una pérdida de la inteligencia o de la personalidad, sino más bien una disociación entre las funciones mentales¹⁶.

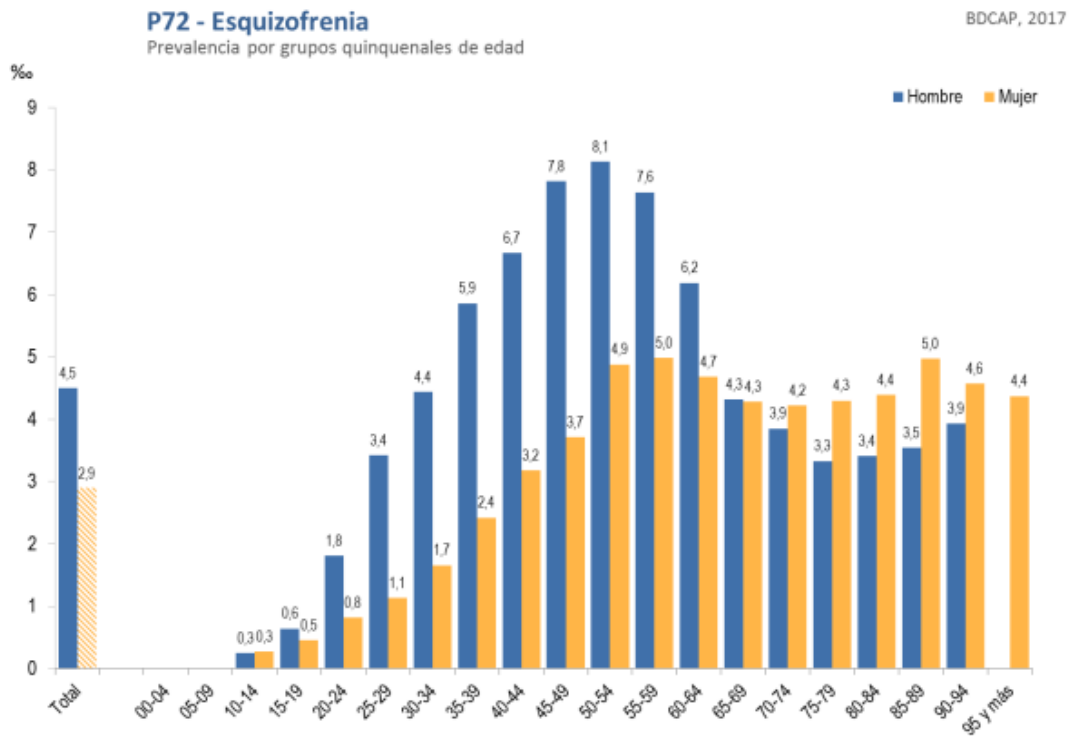
- Décadas de 1950 y 1960: Durante este período surgieron diversas teorías psicodinámicas y biológicas. Destacan las aportaciones realizadas por *Klaus Conrad*, que han contribuido a una comprensión más profunda de la importancia de los síntomas visuales y perceptuales en esta enfermedad y su trabajo ha influido en la conceptualización moderna de la esquizofrenia y en la forma en que se aborda su diagnóstico y tratamiento¹⁷. Durante esta etapa se desarrollaron también los primeros antipsicóticos (APS).

Dentro de la esquizofrenia se pueden englobar varios diagnósticos en referencia a la paranoia, los trastornos esquizotípicos, delirantes y esquizoafectivos.

En referencia a las características sociodemográficas que se muestran en la Figura 2, en España es una patología con una notable asociación a rentas bajas¹⁸, prevalente en mayor medida desde los treinta a los sesenta años y mucho más frecuente en hombres (4,5%) que en mujeres (2,9%)⁴.

Figura 2. Prevalencia de esquizofrenia por edad y género en España.

Fuente: Ministerio de Sanidad del Gobierno de España⁴.



- El tercer grupo lo componen las psicosis no específicas. Es decir, psicosis agudas, de tipo reactivo, transitorias y puerperales que no se pueden clasificar en los grupos anteriores.
- Por último, se encontrarían las psicosis de componente orgánico, como son el síndrome confusional agudo excluyendo las de etiología alcohólica o por sustancias psicoactivas.

Antipsicóticos

Concepto e historia

Los APS son medicamentos aprobados en mayor medida para el tratamiento de trastornos psicóticos, como la esquizofrenia y el trastorno bipolar, así como para otras patologías mentales graves. En España, como en muchos otros países, el consumo de APS está regulado por las autoridades sanitarias y está sujeto a prescripción médica.

La historia de los APS se remonta a mediados del siglo XX, con el descubrimiento de los APS típicos en los años cincuenta.

En 1950, el psiquiatra francés *Henri Laborit* descubrió que la clorpromazina, aparte de su uso anestésico, poseía efectos sedantes, de tal manera que amplió sus investigaciones a su aplicación en las psicosis. En parte, consiguió el efecto deseado pero también acarreó a sus pacientes diversas consecuencias en forma de efectos adversos farmacológicos¹⁹. La confirmación de la indicación terapéutica de la clorpromazina o fenotiazina se produjo en 1952 al ser aplicada eficazmente en personas con esquizofrenia en las investigaciones llevadas a cabo por *Jean Delay*²⁰, convirtiéndose este fármaco en el primer APS típico.

En los siguientes años, se desarrollaron más medicamentos de la familia de "típicos" como la perfenazina, la flufenazina y la trifluoperazina o el haloperidol, que es un derivado de las butirofenonas y que sigue utilizándose hoy en día.

Ya es en los años setenta (1975) cuando se produce por primera vez la aprobación del primer APS "atípico" en Finlandia. La llegada de la clozapina supuso un mayor control de los síntomas asociados a la enfermedad y una reducción de ciertos efectos secundarios de tipo psicomotor, aunque también trajo consigo la aparición de otros nuevos a monitorizar.

Durante las siguientes décadas hasta el presente se han ido descubriendo nuevos compuestos farmacológicos que comparten un perfil similar con relación a su mecanismo de acción, convirtiéndose en los más prescritos actualmente. En este grupo podemos encontrar a la risperidona, la olanzapina, la quetiapina, la cariprazina y el aripiprazol, entre otros.

Si bien no se han conseguido reducir en gran medida los efectos derivados de su uso en el organismo a medio y largo plazo, el futuro debe apuntar hacia el estudio de nuevas moléculas más novedosas como ya apuntaba el Premio Nobel de Medicina, *Arvid Carlsson*, iniciador del uso de la clozapina en pacientes psiquiátricos²¹.

Clasificación

Existen diferentes clasificaciones para referirnos a los APS o neurolépticos según la literatura científica. La más común y sencilla se divide en²²:

- **Típicos:** También conocidos como de primera generación. Actúan principalmente bloqueando los receptores de dopamina en el cerebro y presentan importantes efectos adversos, entre los que se encuentran síntomas extrapiramidales y la discinesia tardía (movimientos involuntarios anormales). En este grupo se encontrarían: amisulprida, clorpromazina, haloperidol, levomepromazina, loxapina, perfenazina, periciazina, pimozida, sulpirida, tiaprida y zuclopentixol.
- **Atípicos:** Se consideran de segunda generación porque tienen un perfil de acción más amplio en comparación a los anteriores y presentan una menor prevalencia de efectos secundarios extrapiramidales, aunque por otro lado pueden incrementar el riesgo cardiovascular. En este grupo se encuentran: aripiprazol, amisulprida, asenapina, brexpiprazol, cariprazina, clotiapina, clozapina, lurasidona, olanzapina, paliperidona, quetiapina, risperidona, sertindol y ziprasidona.
- **De tercera generación:** En determinados ámbitos especializados se ha comenzado a incluir en este grupo al aripiprazol, cariprazina, bexpiprazol y lumateperona. Una de las principales razones para considerarlos como novedosos sería la compatibilidad que tendrían con la clozapina en el tratamiento de la esquizofrenia resistente, aunque se necesitan mayores evidencias científicas para poder afirmar este hecho con más rotundidad²³.

Mecanismos de acción y seguridad clínica

La hiperactividad a nivel cerebral debida al efecto de la dopamina podría ser una de las bases fundamentales del desencadenamiento de la psicosis²⁴.

Este neurotransmisor juega un papel fundamental en el circuito neuronal de transmisión de señales modulando la actividad cerebral, siendo sintetizada en ciertas áreas del cerebro, como la sustancia negra y el área tegmental

ventral. Se encarga de regular el movimiento, el estado de ánimo, la motivación, la recompensa y las habilidades cognitivas; aunque hay que tener en cuenta que la dopamina es solo uno de los muchos neurotransmisores que contribuyen al funcionamiento cerebral y la comprensión de su papel en la neurobiología es compleja y en constante evolución. Además, existen controversias y otros puntos de vista en este campo neuropsiquiátrico debido también a la influencia de la serotonina y el glutamato^{25,26}.

La "*hipótesis dopaminérgica de la psicosis*" ha sido una teoría aceptada durante varias décadas, aunque siempre fundamentada en que la patología psicótica tiene un origen multifactorial¹¹⁻¹⁴.

Según esta teoría, las vías dopaminérgicas mesolímbicas y mesocorticales estarían alteradas. La presencia de síntomas positivos de la psicosis, como alucinaciones y delirios, se relacionaría con una disfunción de las áreas subcorticales como el núcleo accumbens con el hipotálamo y la amígdala, sobreestimulándose la vía mesolímbica; y la hipoactividad en la vía mesocortical, que conecta áreas subcorticales con la corteza prefrontal, se asociaría a los síntomas negativos, como son el aplanamiento afectivo, deterioro cognitivo y la anhedonia.

La evidencia para esta hipótesis proviene de varios tipos de investigaciones en modelos animales²⁷ y estudios centrados en pruebas diagnósticas de tomografía por emisión de positrones²⁸⁻³⁰, entre otros.

Los receptores de dopamina son proteínas específicas derivadas de la L-tirosina a partir de la fenilalanina. Existen cinco tipos de receptores dopaminérgicos (D1, D2, D3, D4 y D5) distribuidos en diferentes áreas del cerebro (Tabla 1). Los receptores D1 están involucrados principalmente en la transmisión excitatoria del neurotransmisor, mientras que los receptores D2 inhiben la síntesis de dopamina³¹⁻³³. Se pueden considerar a los receptores D3, D4 Y D5 como subtipos del D2.

Tabla 1. Tipos de receptores dopaminérgicos. Localización y funciones³¹⁻³³.

Tipo de receptor	Localización	Funciones
D1	Corteza cerebral, núcleo estriado, núcleo accumbens y el hipotálamo.	Regulación del movimiento, cognición, estado de ánimo, memoria y recompensa.
D2	Núcleo estriado, corteza prefrontal, hipotálamo Y amígdala	Regulación del movimiento, cognición, estado de ánimo, memoria y recompensa.
D3	Corteza cerebral, núcleo estriado, núcleo accumbens y la hipófisis	Estado de ánimo, motivación, recompensa y respuesta al estrés
D4	Corteza prefrontal, hipotálamo y el sistema límbico	Comportamiento, impulsos, memoria, aprendizaje y respuesta al estrés
D5	Corteza prefrontal y el hipotálamo	Memoria, aprendizaje, motivación y respuesta al estrés

Por otro lado, y no menos importante, en la psicosis también se teoriza con la influencia de receptores específicos de serotonina³⁴⁻³⁶ y glutamato³⁷⁻³⁹.

Los receptores 5-HT₂ son neurotransmisores de serotonina que participan en la regulación del estado de ánimo, el sueño, la alimentación y la conducta sexual, entre otros. Existen varios subtipos de receptores 5-HT₂, incluyendo 5-HT_{2A}, 5-HT_{2B} y 5-HT_{2C}, que se diferencian en su estructura y función. Los receptores 5-HT_{2A} están involucrados en la regulación del estado de ánimo, la cognición, la percepción y la regulación del apetito. Los receptores 5-HT_{2C} están implicados en la regulación del apetito, la conducta sexual y la liberación de hormonas. Por último, los 5-HT_{2B} cumplen una función intestinal.

En este sentido, la serotonina podría ser un actor relevante en el desencadenamiento de delirios y alucinaciones al disminuir la actividad de estos receptores en la corteza prefrontal⁴⁰.

En el caso del glutamato, la disfunción de los receptores específicos NMDA (N-metil-D-aspartato) y la disminución de la actividad glutamatérgica desencadenarían una menor plasticidad sináptica^{41,42}.

En resumen, el conocimiento exhaustivo de los factores químicos que pueden generar una psicosis resulta

fundamental para el desarrollo de objetivos terapéuticos. La identificación de estas dianas de tratamiento es un paso crítico en el proceso de descubrimiento y experimentación de fármacos, siendo altamente relevante a la hora de desarrollar las diferentes moléculas APS y sus mecanismos de acción.

En referencia al mecanismo de acción de los APS típicos nos encontramos con las siguientes líneas generales⁴³:

- Bloqueo de receptores D2 en vía mesolímbica con el objetivo de controlar los síntomas positivos.
- Bloqueo de receptores D2 en vía mesocortical que puede conllevar a la producción o intensificación de los síntomas negativos.
- Bloqueo de receptores D2 en vía nigroestriatal que fomentaría la aparición de efectos adversos de tipo motor.
- Bloqueo de receptores D2 en vía tuberoinfundibular que puede producir de forma iatrogénica una hiperprolactinemia (HPRL).

La familia de APS típicos demostraron tener una alta afinidad por los receptores D2, manteniendo un aceptable control de síntomas, pero con marcados efectos adversos. Con el grupo de atípicos se pretendía mejorar la seguridad clínica e intervenir también en el funcionamiento de otros neurotransmisores como la serotonina y el glutamato.

En la siguiente tabla (Tabla 2) se recogen los mecanismos de acción de los APS más utilizados en España⁴⁴ y sus principales efectos adversos:

Tabla 2. Mecanismos de acción y efectos adversos de los principales APS⁴⁵⁻⁵⁴.

Antipsicótico	Mecanismo de acción	Cambios endocrinos	Otros efectos adversos
Haloperidol y otros APS típicos	Potente antagonista de receptores dopaminérgicos D2	HPRL, descenso de la testosterona, estrógenos, LH y FSH	Efectos extrapiramidales, aumento de peso y prolongación del intervalo QT
Paliperidona	Antagonista de receptores de dopamina D2 y 5HT2C	HPRL, descenso de la testosterona, estrógenos, LH y FSH	Puede producir reacciones extrapiramidales, aumento de peso, hipertrigliceridemia e hipotensión ortostática
Risperidona	Antagonista de receptores de dopamina D2 y 5HT2C	HPRL, descenso de la testosterona, estrógenos, LH y FSH	Puede producir reacciones extrapiramidales, aumento de peso y prolongación del intervalo QT
Amisulprida	Bloquea receptores dopaminérgicos D2 y D3	HPRL, descenso de la testosterona, estrógenos, LH y FSH	Puede producir reacciones extrapiramidales y aumento de peso
Clozapina	Antagonista débil de receptores de dopamina D1, D2, D3 y D5. Potente efecto bloqueador D4 y 5HT2A de serotonina	Leve HPRL	Agranulocitosis, alteraciones cardíacas y síndrome metabólico
Ziprasidona	Potente antagonista 5HT2A y moderado antagonista D2; antagonista 5HT2C	HPRL transitoria	Riesgo alto de prolongación del intervalo QT
Olanzapina	Potente antagonista 5HT2A y moderado D2; antagonista 5HT2C	HPRL a altas dosis	Aumento de peso, intolerancia a la glucosa, dislipemia, sedación y puede producir prolongación del intervalo QT
Cariprazina	Agonista parcial de receptores D2-D3 y 5HT1A de serotonina; antagonista de receptores 5HT2A-5HT2B de serotonina	No se relaciona	Acatisia y aumento de peso; Puede producir alteraciones oculares
Aripiprazol	Agonista parcial de receptores D2 y 5HT1A de serotonina; antagonista de receptores 5HT2A de serotonina	No se relaciona	Acatisia e inquietud psicomotriz; Baja incidencia de sedación, aumento de peso e hipotensión ortostática
Quetiapina	Antagonista de receptores de serotonina 5HT2A y en menor medida de receptores D2	HPRL a altas dosis	Aumento de peso, intolerancia a la glucosa, dislipemia, hipotensión ortostática, sedación y puede producir prolongación del intervalo QT

Consumo de antipsicóticos en España

El consumo de APS en España ha aumentado de forma exponencial en las últimas décadas, en línea a las tendencias globales de incremento en la prescripción de medicamentos psiquiátricos^{55,56}.

Para cuantificar el consumo de APS el Ministerio de Sanidad del Gobierno de España utiliza como variable el concepto de dosis diaria definida por mil personas y día (DHD). El

valor se divide entre diez, como el porcentaje de población que ha recibido el fármaco a la dosis estándar durante un año, teniendo como referencia que no exista similitud con la duración y dosis dispensada a cada individuo⁵⁷.

Utilizando este método, en España se prescribieron 241,7 DHD de APS durante el año 2017, siendo más frecuente este tipo de dispensación en la franja de edad comprendida entre los 35 y 65 años y el doble para el género masculino frente al femenino⁴.

Durante el año 2021, los APS más indicados en nuestro país han sido el grupo de las diazepinas, oxazepinas, tiazepinas y oxepinas, seguido de las fenotiazinas de cadena lateral alifática. Por principio activo, los APS más prescritos fueron la olanzapina y la quetiapina⁴⁴.

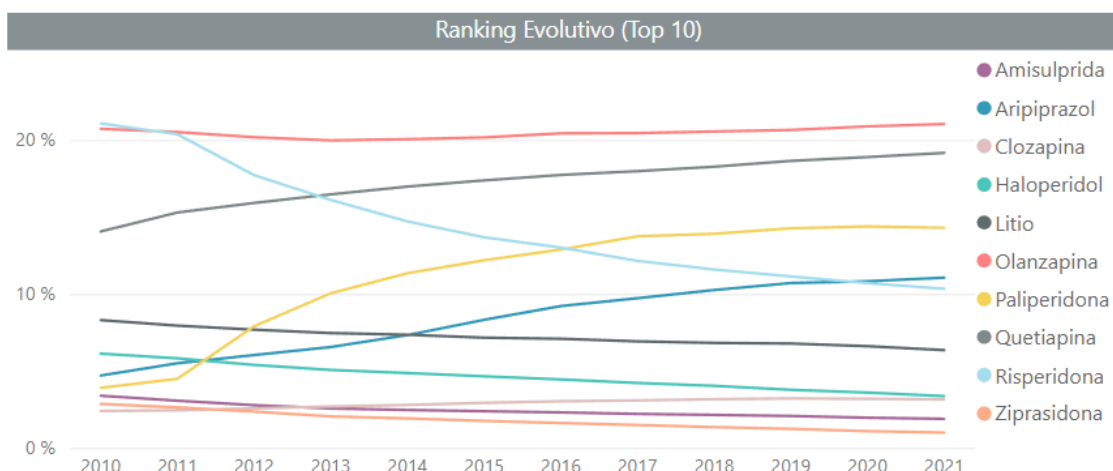
En la comparativa a diez años (Tabla 3) (Figura 3) se aprecia un importante aumento del uso de la paliperidona y el aripiprazol en comparación al descenso de la risperidona y de otros APS de uso menos frecuente⁴⁴.

Tabla 3. Porcentaje de APS dispensados en España en los años 2011 y 2021⁴⁴.

Antipsicótico	Año 2021	Año 2011
Olanzapina	21,03%	20,51%
Risperidona	10,33%	20,37%
Paliperidona	14,29%	4,49%
Aripiprazol	11,06%	5,49%
Quetiapina	19,16%	15,29%
Otros por debajo del 10%	24,13%	33,85%

Figura 3. Evolución de la dispensación de APS en España para el periodo 2010-2021.

Fuente: Ministerio de Sanidad del Gobierno de España⁴⁴.



Hiperprolactinemia iatrogénica asociada a antipsicóticos

La prolactina (PRO) es una hormona polipeptídica producida por las células lactotrofas de la glándula pituitaria anterior, la adenohipófisis, que se localiza en la región cerebral⁵⁸. A su vez, son sintetizadas en esta área la hormona del crecimiento (GH), la hormona luteinizante (LH), la hormona adrenocorticotrópica (ACTH), la hormona estimulante de la tiroides (TSH) y la hormona estimulante de los folículos (FSH).

El hipotálamo es el encargado de regular la secreción o inhibición de la síntesis de PRO mediante el eje hipotálamo-hipofisario. En el mecanismo regulador de la hormona intervienen el factor liberador de PRO (PRF), que estimula su liberación; y el inhibidor de PRO (PIH), también conocido como dopamina, que la inhibe. Por lo tanto, la presencia de PRO en el organismo está mediada por la interacción entre el PRF y el PIH, implicando un equilibrio entre la estimulación por PRF y la inhibición por PIH. La producción y liberación de PRO se incrementa en presencia de niveles elevados de PRF o niveles bajos de dopamina, y se reduce en presencia de niveles elevados de dopamina o niveles bajos de PRF⁵⁹.

Hormonas hipotalámicas como la liberadora de tirotrópica (TRH) y ciertas patologías pueden intervenir en la síntesis y secreción de PRO. De la misma manera, el estrógeno, la

progesterona y ciertos fármacos pueden interaccionar con este proceso⁵⁸.

La secreción de PRO sigue un patrón circadiano, con niveles más altos durante la noche y más bajos durante el día. También se puede aumentar la liberación de PRO por el estrés físico o emocional, la lactancia materna y la estimulación mamaria⁶⁰.

La deficiencia de PRO se puede deber a varios motivos, entre los que se pueden encontrar neoplasias hipofisarias, cirugía hipofisaria, tratamiento de radioterapia, patologías autoinmunitarias y de forma iatrogénica por la toma de determinados fármacos⁶¹.

Entre los factores etiológicos de la HPRL cabe señalar a prolactinomas, hipotiroidismo, patología del hipotálamo, situaciones de estrés y la adherencia a algunos medicamentos⁶². De hecho, uno de los efectos más comunes entre los fármacos APS típicos y alguno de los de segunda generación es la hiperprolactinemia iatrogénica (HPRLi) por antagonización de los receptores de dopamina D2 en las neuronas dopaminérgicas tuberoinfundibulares del hipotálamo⁶³; aunque esta interacción depende, en la mayoría de los casos, de la capacidad del fármaco para unirse a los receptores de dopamina D2, de la dosis, del tiempo como factor de exposición y de la facilidad para atravesar la barrera hemato-encefálica⁶⁴⁻⁶⁶. En cuanto al género, la HPRLi afecta en mayor medida a las mujeres^{64,67-70}.

La PRO regula numerosas funciones al intervenir en el ciclo menstrual, la producción de gonadotropinas, la regulación inmunitaria o el desarrollo humano⁷¹, entre otros. Por lo tanto, la HPRLi inducida por la toma de APS supone un factor muy importante a controlar y tener en cuenta, ya que alrededor del 70% de los pacientes que están diagnosticados de esquizofrenia presentan una HPRLi derivada del tratamiento APS⁷².

Relaciones entre la hiperprolactinemia iatrogénica y la lesión en órganos diana

La HPRLi podría producir ciertos efectos negativos en varios órganos diana del cuerpo, dependiendo de la duración y la gravedad del incremento de los niveles de PRO. Entre los más descritos en la literatura científica se encuentran:

- Amenorrea en las mujeres^{73,74} y disfunción eréctil en ambos sexos^{75,76}.
- Aumento del riesgo de enfermedades cardiovasculares, como la hipertensión y la enfermedad arterial coronaria⁷⁷.
- Pérdida de masa mineral ósea aumentando el riesgo de desarrollar una osteoporosis⁷⁸.

Los órganos diana son aquellos que tienen una alta densidad de receptores para una hormona específica, lo que les permite realizar una reacción más intensa y efectiva que otros tejidos del cuerpo en respuesta a ese estímulo. Por lo tanto, la lesión se produce cuando los receptores hormonales del órgano diana no funcionan correctamente o bien cuando hay una presencia anormal, bien por aumento o bien por defecto, del nivel de hormona en sangre.

Principales efectos adversos derivados de la hiperprolactinemia iatrogénica por antipsicóticos

Disfunción sexual

La OMS identifica como disfunción sexual (DS) las que afectan a la pérdida o descenso del deseo sexual, la disfunción en la excitación sexual (erección o lubricación vaginal), el retraso o la incapacidad para eyacular, la eyaculación precoz, la incapacidad para alcanzar el orgasmo, la dispareunia y el vaginismo⁷⁹.

Las DS forman parte de un conjunto de alteraciones específicas que afectan a mucho más que a la esfera física de la persona y que causan en ella un perjuicio directo durante y fuera de la relación sexual, según se recoge en el DSM-5 (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fifth Edition)⁸⁰.

Si evaluamos la estadística sanitaria el impacto no es menor. En referencia a la cuantificación, existen pocos estudios dirigidos a conocer la prevalencia de DS en pacientes con enfermedad mental crónica. La gran mayoría de estudios epidemiológicos se centran en población general y sobre todo abundan los que separan por género. El estudio de Epidemiología de la Disfunción Eréctil Masculina (estudio EDEM) señala la prevalencia simple en España en un 12,1% y utilizando el dominio del Internacional Indexo f Erectile Function (IIEF), la prevalencia para población

general sería del 18,9%, estratificándose en función de la gravedad en 16% leve, 2% moderada y 1% severa⁸¹. En otra muestra con un total de 3.600 varones españoles de entre 18 y 95 años, la prevalencia de DS encontrada fue del 42%⁸². No existen en España cifras de prevalencia general en mujeres. Sin embargo, los datos se centran en desórdenes sexuales derivados de otras causas como son el cáncer de mama, depresión, patología endocrina o ginecológica⁸³⁻⁸⁷.

Las tasas de prevalencia de DS en pacientes con psicosis que reciben APS a largo plazo varían mucho en función de la región geográfica estudiada: 60,7% en hombres y 80,6% en mujeres en China⁸⁸; 64,5% en varones y 82,7% para mujeres en un entorno rural Chino⁸⁹, en una población turca con esquizofrenia el 46% de los hombres frente al 68% en mujeres⁹⁰; 45,3% en varones con esquizofrenia en Estados Unidos de América⁹¹; 65,5% en pacientes árabes con tratamiento APS⁹² y el 86,47% en una muestra italiana⁹³. Por el contrario, la prevalencia más baja se ha descrito en el sureste de Nigeria (36,7%)⁹⁴. En el caso de España, 62,2% de hombres y 51,2% de mujeres⁷⁵.

Los desórdenes sexuales tienen una etiología multifactorial. En menor medida pueden asociarse a efectos ambientales, pero sí guardan una relación directa con ciertas patologías como la enfermedad de Peyronie, el vaginismo, la vulvodinia o el hipogonadismo⁹⁵⁻⁹⁷. La causalidad psicológica también ha sido descrita relacionándose, entre otros, con la depresión postparto⁹⁸, los efectos traumáticos derivados tras una violación sexual⁹⁹ o los cambios conductuales afectados por el anormal funcionamiento de los neurotransmisores en las enfermedades mentales⁹⁷, vinculándose a un bajo funcionamiento de las vías dopaminérgicas, oxitocinérgicas y a la competitividad noradrenérgica generada en los estados de ansiedad^{100,101}. En referencia a la DS iatrogénica derivada del uso de tratamientos farmacológicos se podrían citar numerosas familias medicamentosas por su alta coincidencia. Entre las más estudiadas se encuentran: antihipertensivos, opioides, benzodiacepinas, antidepresivos y APS^{67,102-104}.

La DS asociada a APS suele afectar tanto a la fase de excitación y orgasmo, como a la resolución⁶⁷, pudiendo verse agravada si se acompaña de HPRL^{64,68,105}. Como consecuencia se desarrolla hipogonadismo al disminuir las hormonas FSH, LH y testosterona¹⁰⁶⁻¹⁰⁸.

Los estudios específicos y consensos realizados previamente sobre el tema hacen énfasis en el bajo cribado de DS en personas con enfermedad mental crónica¹⁰⁹. Este hecho está motivado por dos aspectos: el primero tiene que ver con la atención profesional prestada a dicho colectivo y el segundo con el bajo nivel de comunicación del problema por parte de los pacientes. En relación con la actividad profesional, se suman varios elementos negativos como son la minusvaloración del problema, la falta de comodidad para enfocarlo en la consulta y el déficit de formación específica que presentan los profesionales sanitarios. *Nnaji y Friedman* identificaron que solo el 17% de los profesionales que entrevistaron se sentían preparados para tratar el tema¹¹⁰. Por otro lado, se ha demostrado que las personas con desórdenes mentales son más reacias a hablar del tema y comunicar este tipo de disfunciones^{64, 67, 111}.

Del grupo de APS destacan algunos que han mostrado influencia en la instauración de la DS con una mayor o menor relevancia¹¹². Con relación a los más prescritos en nuestro país:

- Alta incidencia de DS por parte de risperidona y algunos APS típicos¹¹³⁻¹¹⁷. En el caso de la risperidona al interferir sobre los receptores 5HT_{2A} y 5HT_{2C} en el área de la corteza prefrontal¹¹⁸.
- Incidencia notable de la paliperidona^{119, 120} al ser también un potencial fármaco hiperprolactinéxico y ser un metabolito de la risperidona.
- La olanzapina puede causar HPRL de grado leve a moderado en función de la dosis recibida¹¹⁶, lo que repercute en la aparición de la DS.
- En el caso de la quetiapina, presenta una menor incidencia de DS¹²¹ frente a otros APS, excepto cuando la dosis de es alta (500mg/día)¹²².
- En relación al aripiprazol, ha mostrado mejor perfil de seguridad frente a DS en comparación a otros medicamentos de la misma familia farmacológica¹²³ y en asociación a otros APS puede disminuir la HPRL, y por lo tanto, la DS¹⁰⁵.

Los pacientes diagnosticados de trastornos psicóticos presentan una esperanza de vida menor de en torno diez y veinticinco años debido a eventos y riesgos cardiovasculares subyacentes^{124,125}, existiendo en este colectivo una alta prevalencia de obesidad, diabetes mellitus, síndrome metabólico o disfunciones arteriales.

Sin duda, el síndrome metabólico desempeña un papel fundamental, al suponer en su propia definición la existencia de un conjunto de determinantes médicos que aumentan el riesgo de desarrollar dichos eventos cardiovasculares, como son diversas enfermedades cardíacas y accidentes cerebrovasculares^{126,127}. Los criterios para el diagnóstico del síndrome metabólico incluyen la presencia de hipertensión arterial, obesidad abdominal, hipertrigliceridemia, niveles bajos de colesterol del tipo lipoproteínas de alta densidad (HDL) y/o niveles elevados de glucosa en la sangre. Según las recomendaciones actuales se puede establecer la condición de síndrome metabólico cuando están presentes tres de los cinco factores descritos¹²⁸. Las tasas de prevalencia en población psiquiátrica varían según los estudios consultados desde un 21.5-48.1% dependiendo de la zona geográfica y perfil de los pacientes¹²⁹⁻¹³⁶, aunque siempre es proporcionalmente mayor a un grupo control y el porcentaje se ve incrementado al sumar un tratamiento APS^{137,138}.

Se ha demostrado que la HPRL puede estar asociada con un mayor riesgo de síndrome metabólico¹³⁹, existiendo relación entre modificaciones metabólicas derivadas de la HPRL que favorecerían la ganancia de peso, la resistencia a la insulina y la hipertensión arterial. En este sentido, la olanzapina y la clozapina parecen ser los APS más proclives a favorecer la aparición de síndrome metabólico^{140,141}.

Otro factor relevante para el desarrollo de enfermedades cardíacas es la obesidad¹⁴². Los APS podrían ser responsables del incremento de peso que se produce en muchos de los pacientes adheridos a esta familia de fármacos al interaccionar con el sistema nervioso central y provocar un aumento del apetito^{143,144}, además de también verse afectado el metabolismo de los lípidos y la glucosa, lo que puede contribuir del mismo modo al aumento de la obesidad. De forma específica, olanzapina y clozapina pueden aumentar los niveles de hormonas que regulan el

apetito, como la grelina y disminuir los niveles de hormonas que lo suprimen, como la leptina¹⁴⁵⁻¹⁴⁸.

El exceso de grasa corporal y visceral abdominal, además de contribuir al desarrollo de enfermedades cardíacas, neoplásicas y endocrinas, conlleva a una disfunción de los órganos internos, aumentando la inflamación tisular¹⁴⁹ y pudiendo contribuir, entre otros, a la aparición de colitis¹⁵⁰, esteatosis hepática¹⁵¹, incremento de la grasa pericárdica¹⁵², repercutiendo en la incidencia de enfermedad cardiovascular. Además, el tratamiento con APS incrementaría el riesgo, al favorecer la instauración de la obesidad o su empeoramiento¹⁵³⁻¹⁵⁵. Del mismo modo, los niveles elevados de PRO intervienen en ciertas funciones enzimáticas lipogénicas y en la transformación de adipocitos pardos en blancos¹⁵⁶⁻¹⁵⁹.

Otro aspecto a tener en cuenta serían las dislipemias, que pueden generar consecuencias graves a largo plazo en el organismo. Con el uso de APS el metabolismo de los lípidos también se puede ver afectado produciendo un aumento de los niveles de colesterol y triglicéridos en sangre por parte de la olanzapina, clozapina y algunos APS atípicos¹⁶⁰⁻¹⁶⁵, ya que muestran mayor afinidad por el complejo cinasa activada por monofosfato de adenina (AMP) que regula el control lipídico en el hígado¹⁶⁶ y su relación con la expresión genética de varios marcadores relacionados como el ApoC3¹⁶⁷. Otra teoría recientemente fundamentada apunta hacia la alteración de la microflora intestinal por algunos APS de segunda generación (clozapina, risperidona y mayormente olanzapina), provocando una desregulación lipídica que puede afectar al metabolismo de los ácidos grasos de cadena corta¹⁶⁸.

Otro pilar fundamental de la salud cardiovascular es la influencia de la hiperglucemia. Las personas con psicosis tienen un mayor riesgo de desarrollar diabetes mellitus tipo dos en comparación a la población general. Esto puede deberse a varios factores, incluyendo los APS, el aumento de peso, la falta de actividad física y una dieta poco saludable¹⁶⁹.

En relación con la farmacología, las adipoquinas son proteínas específicas que participan en el proceso de homeostasis de la glucosa modulando la sensibilidad a la insulina¹⁷⁰. La olanzapina, y en menor medida el aripiprazol, intervienen en esta regulación aumentando la resistencia a la insulina¹⁷¹⁻¹⁷³. Asimismo, la disminución de la sensibilidad a la insulina puede agravarse como

resultado del efecto antagónico de la HPRLi derivada de los APS en relación a los receptores 5-HT_{2A}, que deriva en una disminución de la captación de glucosa por parte del músculo y del tejido adiposo¹⁷⁴⁻¹⁷⁶.

Por otro lado, una deficiente salud arterial también puede influir en la incidencia de patologías cardiovasculares¹⁷⁷. La aterosclerosis se produce por la acumulación de placas de composición grasa en la pared arterial estrechando la luz de estas, de tal manera que la rigidez arterial aumenta dificultando la capacidad de las arterias para expandirse y contraerse en respuesta al flujo sanguíneo. La rigidez arterial se asocia con la aterosclerosis y ambos factores pueden contribuir al desarrollo de enfermedades cardiovasculares, como la enfermedad coronaria, el infarto de miocardio y el accidente cerebrovascular.

La formación de placas se produce como resultado de una lesión en la pared arterial, que puede ser causada por factores de riesgo como la hipertensión arterial, la diabetes, el tabaquismo o la inflamación crónica. Con la lesión sobreviene una inflamación local desencadenada por el sistema inmunológico con acumulación de células inflamatorias, como los monocitos y las células T, que se adhieren a la zona afectada migrando a la íntima arterial. Este acúmulo se transforma en células espumosas llenas de lípidos, junto con más células inflamatorias y células musculares lisas, hasta formar una placa que irá progresando con posibilidad de romperse y derivar en un bloqueo completo de la arteria o la formación de coágulos sanguíneos.

La formación de aterosclerosis se puede ver favorecida por varios motivos como serían la presencia de grasa visceral localizada¹⁷⁸, acumulación de depósitos de lipoproteínas de baja densidad (LDL) en la íntima arterial y el aumento de la permeabilidad endotelial¹⁷⁹ o la hiperinsulinemia crónica y la resistencia a la insulina¹⁸⁰.

En referencia a la aterosclerosis, el cálculo de la edad vascular (EV) podría sumarse como un predictor de riesgo destacable. La edad vascular es un concepto clínico que describe el estado de salud de los vasos sanguíneos de una persona en relación con su edad cronológica. *D'Agostino* define la EV como la edad cronológica de un individuo con el mismo riesgo predicho pero con todos los factores de riesgo en niveles normales¹⁸¹. El envejecimiento natural y ciertos factores de riesgo como el tabaquismo, la hipertensión arterial, alteraciones del colesterol total y

HDL, la diabetes y la obesidad, pueden derivar en un envejecimiento vascular prematuro¹⁸¹, de tal manera que a mayor EV mayor será el riesgo cardiovascular.

El cálculo de la edad vascular se ha cuantificado con diferente metodología como la utilización de ultrasonidos¹⁸², resonancia magnética nuclear^{183,184}, mediciones de rigidez arterial por oscilometría¹⁸⁵ o análisis de biomarcadores específicos^{186,187}.

Existen varias fórmulas de estimar el riesgo cardiovascular mediante el método probabilístico, arrojando un resultado predictivo prospectivo. Entre los diferentes métodos se pueden mencionar:

- Calculadora de riesgo cardiovascular de la American Heart Association (AHA): A partir de factores de riesgo como la edad, el sexo, la presión arterial, el colesterol, el tabaquismo y la diabetes permite estimar el riesgo a 10 años de tener un evento cardiovascular¹⁸⁸.
- Ecuación de riesgo de Framingham: Establecido en 1948, calcula el riesgo de enfermedad cardiovascular a 10 años e incluye factores como la edad, el sexo, el colesterol, la presión arterial, el tabaquismo y la diabetes¹⁸⁹.
- *"General Cardiovascular Risk Profile for Use in Primary Care; The Framingham Heart Study"*: Desarrollado por D'Agostino en la década del 2000 para sujetos de entre 30 y 74 años, evalúa el riesgo de aterosclerosis cardiovascular a 10 años. Utiliza variables como la edad, el colesterol total y lipoproteínas de alta densidad, presión arterial sistólica, tratamiento para la hipertensión, tabaquismo y diabetes¹⁸¹.
- SCORE (*Systematic Coronary Risk Evaluation*): Creada y validada en Europa para estimar el riesgo de muerte cardiovascular a 10 años. La edad, el sexo, el colesterol total, el colesterol HDL, la presión arterial y el tabaquismo son factores tenidos en cuenta en esta escala. Estima cuatro niveles de riesgo: bajo, moderado, alto y muy alto¹⁹⁰.

Es importante destacar que el resultado de estas calculadoras refleja una estimación general y que no tiene en cuenta los determinantes individuales que presenta cada persona, pero aun así sigue proporcionando información

relevante que puede orientar hacia la implementación de medidas preventivas y la disminución del riesgo cardiovascular¹⁹¹.

Como se describió anteriormente, la aterosclerosis está directamente relacionada con la rigidez arterial^{192,193}, y según la evidencia científica más reciente la aparición de la hipertensión arterial podría deberse entre otros factores a esta disminución de la elasticidad en las arterias¹⁹⁴⁻¹⁹⁶. La prevalencia de hipertensión arterial en pacientes psicóticos se ha mostrado no significativa o ligeramente superior al ser comparada con población general¹⁹⁷⁻²⁰⁰, aunque por sí solo mantener la presión arterial alta de forma mantenida, supone un criterio sumatorio para diagnosticar un síndrome metabólico y, además, es un reconocido factor de riesgo cardiovascular.

Para medir la rigidez arterial se pueden utilizar diferentes métodos entre los que destaca la velocidad de la onda de pulso carótida-femoral (VOP-CF) que es el indicador de referencia por excelencia, llegando esta medida a demostrarse más efectiva que las calculadoras de riesgo cardiovascular en algunos estudios²⁰¹. La VOP-CF se calcula por tonometría²⁰², al estimar a nivel arterial la rapidez con la que una onda de presión se propaga, reflejando la elasticidad vascular a nivel de la aorta descendente, arterias ilíacas y el primer segmento de las femorales, tronco braquiocefálico y la carótida común²⁰³. De tal forma que, a mayor velocidad, mayor será la rigidez arterial al no permitir la completa contracción y relajación del vaso. Se considera una VOP >10 metros/segundo (m/s) como punto de corte en el que empezar a considerar un posible riesgo²⁰⁴. Existen otras variables que pueden ser utilizadas como el "cardio ankle vascular index" (CAVI) que refleja el índice vascular corazón tobillo (ICT) y que difiere de la VOP-CF en que no utiliza el valor de la tensión arterial en su resultado. De forma complementaria, la velocidad de onda de pulso brazo-tobillo (VOP-bt) es un indicador indirecto del pulso aórtico, reflejando la rigidez de la circulación aórtica y la femoral/tibial. O lo que es lo mismo, mostrando una estimación del sistema circulatorio central y periférico²⁰⁵. Los valores de referencia para el CAVI que pueden considerarse como normales estarían por debajo de 8 m/s, en el límite de la normalidad entre $8 \leq \text{CAVI} < 9$ m/s y anormales ≥ 9 m/s para un dispositivo de medición de tipo VaSera VS-1500/2000 y adaptados a la edad y el sexo²⁰⁶ habiéndose extrapolado a población española y mostrando mayor afectación entre los hombres, la hipertensión arterial y la edad²⁰⁷. En referencia al índice tobillo brazo (ABI) que también se obtiene con el mismo dispositivo, los valores normales estarían entre >0.90 y >1.40, considerando

el resultado en el borde la normalidad entre 0.91-1.00. El ABI es la relación entre la tensión arterial sistólica medida en el tobillo con la de la arteria braquial siendo un buen marcador de riesgo de eventos cardiovasculares ²⁰⁸.

Por otro lado, la HPRLi podría ser un determinante a tener en cuenta de cara a un desarrollo o empeoramiento de la hipertensión arterial. Existen situaciones en las que las cifras altas de PRO contribuyen al incremento de la tensión arterial a través de diversos mecanismos, como la reducción de la producción de óxido nítrico, que es una molécula que ayuda a dilatar los vasos sanguíneos y a reducir la presión arterial. Si bien todavía se necesita profundizar más en esta teoría y realizar estudios más específicos en personas que tomen APS, ya que solo ha sido estudiada en modelos animales, con mujeres embarazadas y en el post parto^{77,209,210}.

Por último y no menos importante, el ejercicio físico se ha mostrado como un factor protector frente al riesgo cardiovascular^{211,212} y entre la población psicótica hay una alta tendencia hacia el sedentarismo establecido²¹³⁻²¹⁵. Los beneficios de la práctica del ejercicio físico son cuantiosos^{216,217}:

- Mayor eficiencia del sistema cardiovascular con el fortalecimiento del corazón. El entrenamiento regular puede contribuir a reducir la frecuencia cardíaca en reposo, fortalecimiento del músculo cardíaco, reducir la presión arterial en reposo, aumentar el volumen plasmático, aumento en el tamaño y número de mitocondrias en las células musculares, así como un mayor desarrollo de los vasos sanguíneos en los músculos.
- Mejorar la capacidad pulmonar y la eficiencia respiratoria, se produce un mayor intercambio de gases en los pulmones, el entrenamiento fortalece los músculos respiratorios y aumenta la elasticidad pulmonar.
- Aumenta la fuerza, la resistencia muscular y la densidad ósea por la liberación de calcio y la interacción entre las proteínas actina y miosina dentro de las fibras musculares. Formación de nuevas fibras musculares y la mejora de la capacidad de almacenamiento de glucógeno en los músculos. El ejercicio regular estimula también la remodelación ósea.

- Aumento de la densidad mitocondrial, que mejora la capacidad aeróbica y la producción de energía. Aumento de la angiogénesis que mejora el suministro de oxígeno y nutrientes a las células y la eliminación del lactato.
- Factor antioxidante con la práctica de ejercicio regular promoviendo la activación del organismo con el objetivo de eliminar el estrés oxidativo, lo que contribuye a la protección celular.
- Liberación de endorfinas, aumentando la sensación de bienestar.

Por lo tanto, con el aumento de la actividad física se consigue un menor nivel de sedentarismo y un mejor control de los factores de riesgo asociados a las enfermedades cardiovasculares²¹⁸.

Riesgo de osteoporosis, osteopenia y fractura ósea

La osteoporosis es una enfermedad esquelética difusa caracterizada por una disminución en la densidad mineral ósea y un deterioro en la microarquitectura del hueso, lo que conduce a un aumento del riesgo de fracturas óseas por debilitamiento²¹⁹. Esta patología afecta a millones de personas, se estima en torno al 18.3% (23.1% de mujeres frente al 11.7% de hombres) de la población mundial²²⁰, siendo responsable de 4.5 millones de fracturas futuras para el año 2050 en todo el mundo²²¹ y estimándose que uno de cada cinco hombres mayores de 50 años, y una de cada tres mujeres, experimentarán una fractura relacionada con la osteoporosis en su vida²²².

En España, la prevalencia de osteoporosis se cuantifica en el 5,4% de la población (22,6% de las mujeres y el 6,8% de los hombres de 50 años o más), cifra muy cercana con el 5,6% estimado para la Unión Europea²²²⁻²²⁴.

La osteopenia, por otro lado, es una afección en la que la densidad mineral ósea es menor de lo normal, pero no lo suficientemente baja para ser clasificada como osteoporosis, siendo los factores de riesgo asociados a su aparición los mismos que en la osteoporosis.

La patología osteoporótica aparece cuando el proceso de formación de hueso nuevo es menor que el proceso de descomposición del hueso existente. La remodelación ósea es el proceso continuo de formación y reabsorción de tejido óseo que ocurre a lo largo de la vida de una persona. Este proceso es esencial para mantener la salud y la integridad de los huesos gracias a dos tipos de células: los osteoblastos y los osteoclastos.

El osteoblasto es el tipo celular responsable de la formación, remodelación y mineralización del tejido óseo nuevo. Con la activación de los osteoblastos se secretan proteínas, como el colágeno, osteocalcina y osteonectina, que se depositan en la periferia de las células; de tal manera que se forma una matriz proteica rodeada de osteoblastos que se transforman en células óseas maduras llamadas osteocitos²²⁵. Los osteoblastos son los encargados de regular el equilibrio del calcio en la sangre y la fijación del calcio al hueso²²⁶.

Por su parte, la función del osteoclasto es la reabsorción y eliminación del tejido óseo viejo y deteriorado²²⁶. Los osteoclastos son activados en presencia de una lesión ósea por los linfocitos T y el sistema fagocítico mononuclear para que secreten complejos enzimáticos en la zona afectada, como la metaloproteinasa y la catepsina K. Por último, se produce una fagocitosis del tejido deteriorado por parte de estas células remodeladoras de hueso^{227,228}. En relación a la función del osteoclasto, se encarga de liberar calcio procedente del tejido óseo a la sangre cuando se detecta una disminución en los niveles de calcio séricos²²⁹.

En la osteoporosis existe un desequilibrio entre la actividad de los tipos celulares que regulan la remodelación ósea, siendo mayor la actividad osteoclástica, que deriva en una pérdida de masa ósea y debilidad de la estructura trabecular del hueso, aumentando el riesgo de fracturas²³⁰.

A nivel general, algunos de los factores que favorecen la aparición de osteoporosis y osteopenia son:

- Edad avanzada: A mayor edad, mayor será el riesgo de desarrollar osteoporosis y osteopenia, incrementándose el riesgo de caídas y de mortalidad en esta población. La adherencia polifarmacológica, la institucionalización en residencias y la fragilidad son hechos asociados al factor de riesgo etario^{231,232}.

- **Genética:** por influencia de la herencia familiar o la presencia de diversas mutaciones genéticas como son la WNT1 o la PLS3 asociadas a deficiencias óseas, el gen TNFRSF11A que produce osteopetrosis y provoca déficit de osteoclastos, el TNFRSF11B que interfiere en la resorción ósea de los osteoclastos, el LRP5, cuyas mutaciones se asocian a variaciones de la densidad mineral ósea, las mutaciones COL1A1 y COL1A2 relacionadas con la osteogénesis imperfecta y el SP7 que regula la diferenciación osteoblástica^{233,234}.
- **Consumo de tabaco:** el tabaquismo puede aumentar el riesgo de desarrollar osteoporosis. El tabaco puede alterar la producción de estrógeno acelerando la pérdida de densidad mineral ósea, de la misma manera que puede interferir en la absorción del calcio y la vitamina D²³⁵⁻²³⁷.
- **Consumo excesivo de alcohol:** ingerir una bebida alcohólica al día incrementa en 1,34 y a partir de dos bebidas en 1,63 veces el riesgo de padecer osteoporosis²³⁸. La misma comparación se puede establecer frente a la probabilidad de sufrir una fractura de cadera, comenzando el riesgo con el consumo diario de tres unidades de alcohol y aumentando exponencialmente en relación a la cantidad de alcohol tomada²³⁹.
- **Inactividad física:** la falta de actividad física y el comportamiento sedentario se pueden relacionar con una menor densidad mineral ósea, disminuyendo la absorción del calcio y la remodelación celular del hueso^{240,241}.
- **Niveles deficitarios de calcio y vitamina D:** la vitamina D es primordial para la salud ósea al participar en la absorción del calcio y el fósforo necesarios para la formación y mantenimiento del hueso. Es gracias a la exposición de la piel a la luz solar cuando secretamos de forma endógena vitamina en forma de D3 o colecalciferol, y especialmente interesante resulta la forma molecular $1\alpha,25$ -dihydroxyvitamin D3(1,25(OH)2D) sintetizada en el riñón, ya que esta es la encargada del transporte del calcio²⁴². Por ello, si se produce una deficiencia de vitamina D en el organismo deriva en un hiperparatiroidismo secundario, produciendo un menor nivel de recambio óseo^{243,244}.

Por otra parte, el calcio es el mineral más abundante en nuestro organismo y cumple una serie de funciones esenciales, como son la participación en la transmisión de impulsos nerviosos, regulación del ritmo cardíaco, desempeño en la coagulación sanguínea o contracción muscular. A nivel óseo, es fundamental para la formación de nuestros huesos y dientes. El hueso está compuesto por dos configuraciones diferentes de tejido: la compacta, que se encuentra en la zona cortical y supone alrededor del 80% de la masa total ósea; y la trabecular, cuya función es primordialmente metabólica y ocupa el 20%. La masa compacta es la encargada de aportar la densidad y capacidad de resistencia al hueso²⁴⁵.

Como se ha descrito anteriormente, la dieta con deficiencia en calcio puede aumentar el riesgo de osteoporosis y disminuir la resistencia ósea^{246,247}, recomendándose un aporte en la dieta de entre 1.000 - 1.200 mg para el calcio y de 800 UI de vitamina D en caso de ser necesario^{248,249}. Los alimentos ricos en calcio incluyen los productos lácteos, como la leche, el queso y el yogur, así como las verduras de hojas verdes, como la col rizada y las espinacas. También se pueden encontrar fuentes de calcio en frutos secos y alimentos fortificados, como cereales y bebidas no lácteas.

En este sentido, la adherencia a la dieta mediterránea como prevención de la osteoporosis y el riesgo de fractura ósea se ha mostrado efectiva²⁵⁰⁻²⁵² aunque también se han encontrado evidencias contradictorias^{253,254}.

- Sexo femenino y menopausia: la prevalencia de osteoporosis es mayor en la mujer frente al hombre^{255,256}. Las mujeres presentan una menor densidad ósea de forma fisiológica en comparación a los hombres y empiezan a perder masa ósea a una edad más precoz debido en parte a la influencia de la deprivación estrogénica acontecida en la menopausia, presentando una tasa cuatro veces mayor de osteoporosis y una tasa dos veces mayor de osteopenia, y tienden a tener fracturas entre cinco y diez años antes que los hombres²⁵⁷⁻²⁵⁹. El estrógeno es el encargado de mantener el equilibrio en la actividad de las células óseas, por lo que al disminuir su producción se produce un exceso de reabsorción ósea de tipo osteoclástico,

existiendo un desequilibrio entre la formación y destrucción del hueso.

- Bajo peso corporal: un bajo índice de masa corporal está relacionado directamente con una mayor fragilidad ósea y una mayor sarcopenia, lo que conlleva a un incremento de desarrollar osteoporosis²⁶⁰⁻²⁶².

En referencia a los tipos de osteoporosis se describen en la literatura científica dos de ellas: primaria y secundaria. La primaria es un mecanismo fisiológico e irreversible relacionado con el envejecimiento metabólico del cuerpo. Se identifican dos subtipos:

- o Subtipo 1, que afecta a mujeres postmenopáusicas debido a la disminución de los niveles de estrógeno.
- o Subtipo 2, en hombres y mujeres de edad avanzada debido a un desequilibrio de la remodelación y resorción ósea.

En cambio, la osteoporosis secundaria se refiere a la disminución de la densidad de la masa ósea causada por otras patologías o determinados factores de riesgo²⁶³. En referencia a la osteoporosis secundaria cabría destacar algunas de las causas que pueden condicionar su aparición como son el uso prolongado de esteroides, que es la circunstancia más común²⁶⁴, la ya comentada deficiencia de vitamina D y calcio, el hipertiroidismo^{265,266}, aunque no está tan fundamentada su relación²⁶⁷, o la enfermedad renal crónica^{268,269}. También han mostrado asociación con la osteoporosis las enfermedades con componente inflamatorio como la artritis reumatoide, la enfermedad inflamatoria intestinal y otras de la misma familia, por la acción conjunta de los leucocitos, citoquinas y el incremento de la reabsorción ósea²⁷⁰⁻²⁷³. Otras causas de osteoporosis secundaria menos prevalentes serían: Hipogonadismo primario y secundario, hipercortisolismos endógenos y exógenos, hiperparatiroidismo, diabetes mellitus, diabetes insípida central, déficit de hormona del crecimiento en el adulto, postrasplante, mieloma múltiple, mastocitosis sistémica, enfermedades linfoma y mieloproliferativas, talasemia, anemia perniciosa, hemofilia, cirrosis hepática/cirrosis biliar primaria, enfermedad celíaca, posgastrectomía, hemocromatosis, espondilitis anquilosante, osteogénesis imperfecta, anorexia nerviosa, déficit de magnesio, dietas hiperproteicas, alimentación parenteral, consumo de cafeína, sal y alcohol; ejercicio excesivo, trabajadores del aluminio, amiloidosis, esclerosis múltiple, acidosis

metabólica crónica, insuficiencia cardíaca congestiva, fibrosis quística, enfisema, hipercalciuria idiopática, escoliosis idiopática, sarcoidosis y ciertas enfermedades genéticas (Ehlers-Danlos, glucogenosis, enfermedad de Gaucher, hemocromatosis, homocistinuria, hipofosfatasa, síndrome de Marfan, porfiria, síndrome de Riley-Day)²⁶³.

El uso de ciertos medicamentos también puede propiciar la aparición de una osteoporosis secundaria como serían los anticonvulsivos, heparina/dicumarínicos, ciclosporina A y otros inmunosupresores, tratamiento supresivo con hormona tiroidea, anticomiciales, quimioterápicos, análogos de la hormona liberadora de gonadotropina, litio, vitamina A, retinoides y diuréticos de asa²⁶³.

En este sentido, la HPRLi prolongada derivada del uso de APS puede tener efectos negativos en la densidad mineral ósea^{78,274}, pudiendo definirse en ciertas áreas del cuerpo, como la columna vertebral y la cadera²⁷⁴. De esta manera, la HPRL y el hipogonadismo derivado de ella pueden tener un efecto directo sobre las células óseas, inhibiendo la formación osteoblástica y promoviendo la osteoclástica. No todos los APS se han relacionado de la misma manera con un descenso de la densidad mineral ósea. Entre los que han mostrado un perfil de seguridad más negativo se encontrarían los APS típicos²⁷⁵ que llegan a producir pérdida de la densidad mineral ósea en dos de cada tres pacientes²⁷⁶ y la risperidona²⁷⁷⁻²⁸⁰. Por el contrario, la olanzapina, clozapina y quetiapina se muestran como medicamentos menos dañinos^{281,282}, junto al aripiprazol, que es el que más comparaciones se han realizado en este sentido^{283,284} e incluso puede comportarse como un fármaco osteoprotector²⁸⁵. Además, como resultado de la HPRL mantenida en el tiempo, existe un notable riesgo de fracturas asociadas²⁸⁶ que en el caso de la familia de atípicos aumenta el riesgo en 1,6 veces²⁷⁶ y en el de la risperidona incrementa el riesgo de refracturas²⁸⁰. Las fracturas relacionadas con la osteoporosis pueden tener graves consecuencias para la salud, incluyendo discapacidad, dolor crónico y aumento de la mortalidad²⁸⁷. Por lo tanto, es importante realizar una evaluación del riesgo de osteoporosis y tomar medidas para prevenir y tratar la enfermedad en las personas con mayor fragilidad. En España, el coste de las fracturas osteoporóticas contabilizado supone en torno al 3,8% del coste sanitario (es decir, 4.300 millones de euros de 104.300 millones en 2019), algo más que el 3,5% de la Unión Europea²²⁴.

Es importante señalar que la osteoporosis no causa síntomas en sus primeras etapas, lo que puede llevar a una fractura ósea sin ningún síntoma previo. Por lo tanto, es importante llevar un estilo de vida saludable, incluyendo una dieta rica en calcio y vitamina D, hacer ejercicio regularmente, evitar fumar y beber alcohol en exceso y realizarse pruebas de densidad ósea según las recomendaciones específicas recogidas en las guías asistenciales sobre este tema²⁴⁹.

HIPÓTESIS Y OBJETIVOS

Hipótesis

Demostrar que la hiperprolactinemia iatrogénica derivada del tratamiento con antipsicóticos en las personas con una enfermedad mental crónica ocasiona repercusiones para su salud física, estudiando en mayor profundidad:

1. La asociación de la hiperprolactinemia iatrogénica con la aparición o empeoramiento de disfunción sexual en comparación a un grupo control.
2. La existencia de aumento de riesgo cardiovascular relacionado con la hiperprolactinemia iatrogénica por antipsicóticos en comparación a un grupo control.
3. La pérdida de densidad mineral ósea asociada a la hiperprolactinemia iatrogénica por antipsicóticos, aumentando el riesgo de osteoporosis y de fractura ósea en comparación a un grupo control.

Objetivos

El objetivo principal de este trabajo fue el de estudiar las diferentes repercusiones en la salud física que puede ocasionar la hiperprolactinemia iatrogénica asociada a antipsicóticos en personas con una enfermedad mental crónica.

Se pueden incluir los siguientes objetivos secundarios:

1. Evaluar la prevalencia y el grado de disfunción sexual asociado a la hiperprolactinemia iatrogénica por antipsicóticos en un grupo de pacientes con enfermedad mental crónica en comparación a un grupo control, y en aquellos pacientes que ya presentasen una disfunción sexual previa establecer si ha habido un empeoramiento relacionado a la presencia de la hiperprolactinemia iatrogénica.
2. Evaluar el riesgo cardiovascular asociado a la hiperprolactinemia iatrogénica por antipsicóticos en un grupo de pacientes con enfermedad mental crónica en comparación a un grupo control, identificando factores de riesgos específicos y el impacto en su salud cardiovascular.
3. Cuantificar la prevalencia y riesgo de osteoporosis asociado a la hiperprolactinemia iatrogénica por antipsicóticos en un grupo de pacientes con enfermedad

mental crónica en comparación a un grupo control, valorando la pérdida de densidad mineral ósea.

METODOLOGÍA

Diseño

Estudio observacional longitudinal de tipo casos - control dividido en varios campos de estudio que recibió aprobación en varios proyectos de financiación pública:

- PI9/01596: estudio sobre el riesgo de osteopenia, osteoporosis y fractura ósea en pacientes con HPRLi por APS. Financiado por el Instituto de Salud Carlos III.
- GRS 1602/A/17: riesgo cardiovascular en pacientes con enfermedad mental crónica e HPRLi debida a APS, versus controles. Financiado por la Gerencia Regional de Salud de Castilla y León.
- GRS 2166/A/2020: Estudio epidemiológico del riesgo de alteraciones endocrinológicas y de la salud física secundarias a la HPRLi por APS en población con enfermedad mental grave, versus controles. Estudio PROENDO. Financiado por la Gerencia Regional de Salud de Castilla y León.

Para los tres proyectos se diseñó un protocolo de investigación específico, recibieron aprobación de un Comité de Ética Asistencial y fueron financiados con fondos públicos al ser seleccionados en una convocatoria competitiva de proyectos de investigación en salud.

En este trabajo se recogen los resultados obtenidos de los tres estudios, aunque hay que destacar que el proyecto PI9/01596 continúa reclutando pacientes y seguirá abierto hasta finales del año 2023.

Ámbito de estudio

La mayoría del trabajo con el grupo experimental se realizó en la Unidad de Investigación en Neurociencias y Salud Mental del Centro de Salud San Juan, Departamento en el que se desarrollan los estudios de investigación recogidos en la línea "NEUR-02" de "Investigación clínica en Psiquiatría y tratamientos avanzados" del Instituto de Investigación Biomédica de Salamanca.

El grupo control fue recogido en el Complejo Asistencial Universitario de Salamanca, en la Unidad de Investigación

de Atención Primaria de Salamanca (APISAL) y en la Unidad de Investigación en Neurociencias y Salud Mental del Centro de Salud San Juan, Salamanca, España.

Población del estudio

Los participantes provenían de las consultas de atención especializada en salud mental del área asistencial de Salamanca, aunque también se incluyó un menor número de las áreas de Valladolid y Ávila.

Todos los pacientes eran mayores de edad (dieciocho años cumplidos en el momento de firmar el consentimiento informado) y aceptaron colaborar de forma voluntaria. Para ello se les explicó previamente el contenido y objetivo del estudio, se les resolvieron las posibles dudas surgidas y firmaron el documento de consentimiento informado, entregándoles una copia de éste.

Criterios de inclusión a nivel general: pacientes de ambos sexos, con un trastorno psicótico diagnosticado por un psiquiatra de acuerdo a los criterios diagnósticos CIE-10⁶, al menos seis meses en tratamiento con un APS oral o de liberación prolongada (LAI) a una dosis estable y adecuada según la ficha técnica del producto, con una correcta adherencia al tratamiento revisada en su historia clínica y comprobada en los registros de dispensación del medicamento en la farmacia.

- Criterios de inclusión específicos en los que se estudió la prevalencia de DS: función sexual activa (coital y/o autoerotismo).

Criterios de exclusión: menores de 18 o mayores de 70 años, mala adherencia terapéutica al tratamiento, discapacidad intelectual que impidiera contestar adecuadamente a las escalas que componían el estudio, abuso y/o dependencia de alcohol y/o drogas en el momento de la firma del consentimiento informado o en los últimos dos años.

- Criterios de exclusión específicos en los que se estudió la prevalencia de DS: patología expresa que afectara al aparato genital (enfermedad de Peyronie moderada, cáncer activo de testículo o de cérvix y similares) y/o presentar un tratamiento hormonal activo en los tres meses previos a la firma del consentimiento informado.

- Criterios de exclusión específicos en los que se estudió la prevalencia de riesgo óseo: enfermedad específica que produzca pérdida de la densidad mineral ósea (DMO), neoplasia activa, tratamiento con corticoides por vía oral de forma crónica, tratamiento activo mantenido con estrógenos y/o progestágenos.
- Criterios de exclusión específicos en los que se estudió la prevalencia de riesgo cardiovascular: insuficiencia cardíaca de clase II y superiores según la clasificación propuesta por la *New York Heart Association*.

La muestra estaba compuesta por 375 sujetos: 195 pacientes (52%) y 180 controles (48%).

Procedimientos

En la mayoría de los participantes todos los procedimientos fueron realizados en una única visita excepto la densitometría que debido al carácter de la prueba se realizó en un servicio específico de medicina nuclear. Debido a las circunstancias derivadas del grupo experimental, los procedimientos de algunos participantes (12%) se realizaron en varios días. En algunos casos no se pudo realizar la totalidad de la batería de pruebas debido a la no aceptación o incomparecencia repetida a determinados procedimientos.

Ninguno de los participantes del estudio recibió compensación alguna por la participación en este proyecto.

Todos los procedimientos del grupo experimental fueron realizados por el mismo evaluador excepto la densitometría. Los datos obtenidos se recogieron en varios cuestionarios registrados en un cuaderno de datos digital.

Variables del estudio

Entrevista clínica semiestructurada

Con el objetivo de recabar información sociodemográfica, antecedentes personales clínicos, comprobación de criterios de inclusión y exclusión, tratamiento farmacológico actual, uso de sustancias tóxicas, consumo de alcohol y tabaco, y una exploración física general.

En mujeres se recogieron la presencia y fecha de inicio de la menopausia.

Revisión de la historia clínica

Corroborar antecedentes médicos de importancia e información obtenida en la entrevista clínica. Establecer una relación temporal entre los tratamientos APS administrados en el pasado y las cifras de PRO existentes a esos periodos, revisión del diagnóstico clínico y del tiempo de duración de la enfermedad mental.

Análisis de sangre y orina. Valor de PRL en sangre periférica

Todas las analíticas de sangre y orina se realizaron en un entorno tranquilo, a primera hora de la mañana y en condiciones de ayunas de ocho horas previas. Las muestras fueron remitidas al mismo laboratorio y se analizaron siguiendo parámetros similares.

Dentro de los valores analizados se encontraban parámetros bioquímicos específicos, hematología, velocidad de sedimentación en sangre, fibrinógeno, proteína C reactiva ultrasensible (PCR-us), perfil lipídico, troponina T ultrasensible, perfil endocrino, perfil diabético, 25-dihidroxi vitamina D y analítica de orina que incluyera microalbuminuria, creatinina, calcio excretado en orina e índice calcio/creatinina.

Tomando como referencia a Serri^{65,288}, se define como PRO normal a valores máximos por debajo de 50 nanogramos por mililitro (ng/ml) e HPRL moderada para valores mayores de 50 ng/ml. También se pueden describir para valores de PRO máximos (entre el presente y el pasado) los siguientes grados:

- PRO normal: (0, 20 ng/ml) (en mujeres, 25 ng/ml).
- HPRL leve: (20 - 50 ng/ml) (en mujeres, 25 ng/ml).
- HPRL moderada: (50 - 100 ng/ml).
- HPRL grave: >100 ng/ml.

Información de tratamientos farmacológicos antipsicóticos y su relación con la prolactina

Son considerados APS:

- i) hiperprolactinémicos: risperidona, paliperidona, amisulprida, haloperidol, zuclopentixol, flufenazina,

olanzapina (>15mg), levopromacina, trifluoperazina, tioridazina, perfenazina y pimozida;

- ii) no hiperprolactinémicos: aripiprazol, olanzapina (<15mg), quetiapina, asenapina, ziprasidona, clozapina, cariprazina y lurasidona.

Hay que destacar que en la lurasidona no aparece reflejada la frecuencia de prescripción en los resultados al no constar como APS principal para ninguno de los pacientes de la muestra. Sin embargo, aparece registrada en la historia farmacológica de dos pacientes como tratamiento combinado y se ha tenido en cuenta en el análisis de este tipo de terapia farmacológica.

Actividad sexual

Evaluada con la escala *Kinsey modificada*. Es una herramienta de exploración autoaplicada que registra la orientación, frecuencia y actividad sexual de los últimos seis meses, mediante la evaluación de nueve ítems. Los siete primeros (importancia dada al sexo, grado de satisfacción sexual, orientación sexual, presencia de relación sexual actual, frecuencia de coitos en pareja, frecuencia de relaciones sexuales [no necesariamente coitos] en pareja y frecuencia de masturbación mensual) se basan en una evaluación de escala tipo Likert del 1 al 5, y los dos últimos son de carácter dicotómico (recibir bienes materiales a cambio de sexo y utilizar servicios de prostitución). Se puede consultar la escala en el Anexo.

Grado de disfunción sexual

Para medir la frecuencia y la intensidad de DS se utilizó el *Psychotropic-Related Sexual Dysfunction Questionnaire* (PRSexDQ-SALSEX^{289,290}, validado previamente para pacientes con psicosis que toman psicofármacos (APS) e incluye siete ítems. Los dos primeros exploran la presencia de DS tras el inicio de un APS (ítem A) y si ha existido comunicación espontánea (ítem B), mientras que los últimos cinco son diseñados para evaluar cinco dimensiones de la DS y medidos en una escala Likert de 0 a 3 puntos, donde 0 indica la ausencia del problema: descenso del interés por el sexo, retraso en la eyaculación/orgasmo, incapacidad para eyacular o tener orgasmo, dificultades en la erección o lubricación vaginal. El ítem 5 evalúa la aceptación por parte del paciente de los cambios en las relaciones sexuales y su influencia sobre la calidad de vida y/o el deseo de abandono del tratamiento debido a la DS. Se estimó

la gravedad de DS en cada participante a partir de la puntuación total obtenida en la escala PRSexDQ-SALSEX como la suma de las puntuaciones de los cinco últimos ítems. La puntuación total oscila entre 0 y 15 puntos y su categorización permite clasificar a los pacientes según la gravedad de la patología: sin DS (1 punto, con ningún ítem puntuado >1), DS leve (2-5 puntos, con ningún ítem puntuado ≥ 2), DS moderada (6-10 puntos o un ítem con una puntuación de 2 y ninguno con una puntuación de 3) y DS intensa (de 11 a 15 puntos o algún ítem puntuado 3). En base a la escala PRSexDQ-SALSEX a cada participante se le preguntó sobre el nivel de DS en el momento temporal de la entrevista clínica (presente) y también en relación con el momento del pasado en el que estuviera con otro tratamiento APS (si lo hubo). En aquellos pacientes, que presentaban varios tratamientos diferentes en el pasado con al menos 6 meses de duración se les pidió que identificaran el grado de DS para cada uno de ellos. Se puede consultar la escala en el Anexo.

Efectos secundarios derivados del consumo de psicofármacos

Se recogió la respuesta de los pacientes en la escala *Udvalg für Kliniske Undersogelser (UKU)*, que valora los efectos secundarios derivados del consumo de psicofármacos. Se utilizó una versión adaptada al español²⁹¹ de la escala original²⁹². La escala es de administración hetero aplicada y validada^{293,294}, evaluando los efectos secundarios en cuatro campos diferentes: psíquico, neurológico, autonómico y otros. Cada evento es valorado con escala tipo Likert de 0 a 3 en función de la intensidad. La puntuación total se obtiene mediante la media del sumatorio de toda la evaluación, puntuándose igualmente de 0 a 3. A mayor puntuación, mayor gravedad. Se puede consultar la escala en el Anexo.

Estimación del nivel de calidad de vida

Se midió con la escala WHOQOL-BREF²⁹⁵ en su versión adaptada al español²⁹⁶. Permite la cuantificación de la calidad de vida percibida por la persona en cuatro dimensiones con 26 ítems totales: salud física, salud psicológica, relación social y ambiente. Se pregunta en relación con la percepción de las dos últimas semanas y en todos los casos fue autoadministrada. A mayor puntuación, mayor calidad de vida, excepto en los ítems 3. "¿Hasta qué punto piensa que el dolor (físico) le impide hacer lo que necesita?", 4. "¿En qué grado necesita de un tratamiento médico para funcionar en su vida diaria?" y 26. "¿Con qué frecuencia tiene sentimientos

negativos tales como tristeza, desesperanza, ansiedad o depresión?"; que se puntúan de forma inversa. Se puede consultar la escala en el Anexo.

Talla

Estimada en centímetros. La medición se llevó a cabo por la mañana, con el participante descalzo con tallímetro calibrado de cinta (*Seca 222*).

Peso corporal

Estimado en kilogramos con báscula pesa personas calibrada (variación de 0,1 kilogramos). Realizado por la mañana, después de ir al baño, descalzo y con la mínima ropa. Báscula *BEURER GS 202* digital.

Índice de masa corporal

Calculado mediante la fórmula $IMC = \text{peso (kg)} / [\text{estatura (m)}]^2$.

Perímetro de cintura

Utilizando una cinta métrica flexible en posición de bipedestación y con el abdomen al descubierto. Se realiza por duplicado a la altura del borde superior de las crestas ilíacas y en el momento final de una espiración normal²⁹⁷.

Tensión arterial y frecuencia cardíaca

Para el registro de estas variables se siguieron las recomendaciones del *Grupo de Trabajo de la Sociedad Europea de Cardiología y la European Society of Hypertension* sobre el diagnóstico y tratamiento de la hipertensión arterial²⁰⁴. Las mediciones se realizaron con el participante sentado durante cinco minutos antes de registrar tres tomas de tensión arterial y frecuencia cardíaca con una separación de un minuto entre ellas, teniendo en cuenta el promedio de las dos últimas.

El instrumento utilizado fue un esfigmomanómetro de brazo modelo OMROM M6 AC calibrado.

Rigidez arterial

Se calculó con dispositivo electrónico *Vascular Screening System VaSera VS-2000, Fukuda Denshi*, siguiendo las recomendaciones del fabricante. También se recomendó a los participantes abstenerse de fumar y no tomar estimulantes en las dos horas previas.

Las mediciones que no superaban el umbral de calidad del dispositivo fueron eliminadas y se repitieron de nuevo.

Se obtuvieron los siguientes valores:

- CAVI: se calcula al sustituir el parámetro β de rigidez con la siguiente fórmula y con el objetivo de cuantificar la elasticidad vascular y la VOP.
Parámetro β de rigidez = $2\rho \times 1/(P_s - P_d) \times \ln (P_s / P_d) \times VOP^2$, donde ρ es la densidad de la sangre, P_s y P_d son tensión arterial sistólica y tensión arterial diastólica medidas en mmHg²⁹⁸.
- ABI: Medido en cada pierna dividiendo, la mayor presión registrada por la mayor presión de cada brazo²⁰⁸.

Función vascular

Mediante el dispositivo *Mobil-O-Graph (I.E.M. GmbH)* se calculó la VOP de forma no invasiva con la ayuda de un manguito oscilométrico de presión arterial. Este método permite medir la presión arterial central y periférica, la frecuencia cardíaca y parámetros hemodinámicos de tipo central. La VOP se obtiene mediante el análisis de la onda de pulso braquial aplicando un método de función de transferencia. El dispositivo calcula el resultado de la presión arterial periférica y mediante una nueva medición automática se obtiene la onda de pulso a nivel de la presión arterial diastólica con una margen de variación de ± 5 mmHg, durante aproximadamente 10 segundos²⁹⁹. El procedimiento se realizó en un entorno tranquilo, con el sujeto en sedestación y apoyando el brazo sobre una superficie rígida.

El dispositivo *Mobil-O-Graph* ha sido validado y sus resultados pueden compararse a las mediciones realizadas con métodos invasivos^{300,301}.

Systematic Coronary Risk Evaluation (SCORE)

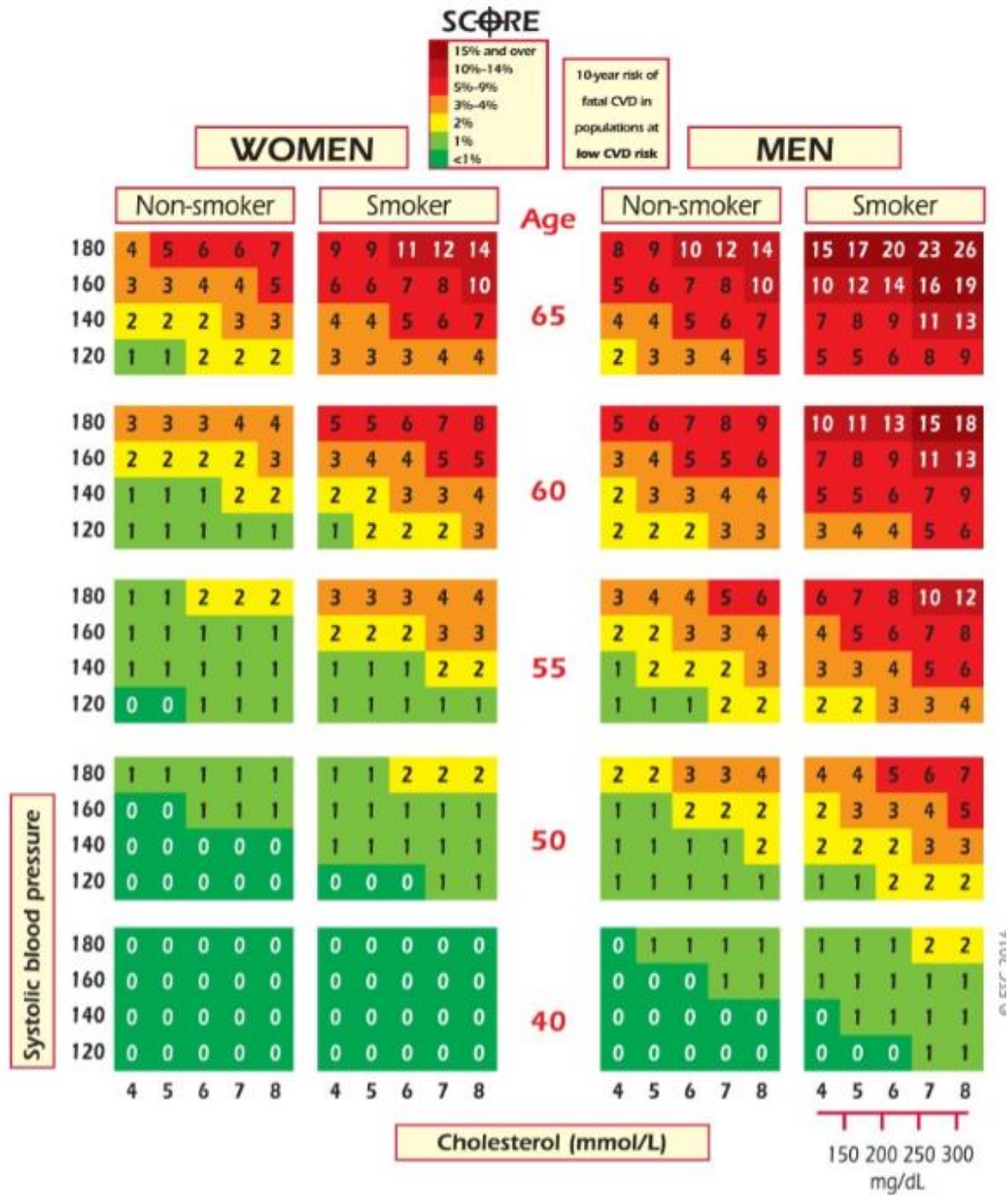
La cuantificación SCORE se realizó utilizando las tablas específicas dirigidas a países de bajo riesgo acorde al nivel de colesterol total³⁰².

El objetivo del método SCORE es realizar una estimación del riesgo cardiovascular que presenta un individuo acorde a su perfil y antecedentes clínicos, permitiendo clasificarlo en una categoría estratificada en base al riesgo que ostenta, cuantificando su edad vascular y realizando una estimación probabilística del riesgo cardiovascular a diez años (Figura 4).

Se incluyeron a los pacientes en las siguientes categorías según su nivel de riesgo: muy alto, alto, moderado y bajo³⁰³.

Figura 4. Tabla para estimación a 10 años de un evento cardiovascular en poblaciones de bajo riesgo.

Fuente: 2016 European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice³⁰².



Riesgo cardiovascular según la estimación de D'Agostino:

El método predictivo desarrollado por D'Agostino³⁰⁴ para estimar el riesgo de padecer una enfermedad de tipo cardiovascular en los próximos diez años utiliza variables

como la edad, el sexo, la presión arterial, el colesterol total, el colesterol HDL, la diabetes y el tabaquismo.

Se establecieron categorías de riesgo de morbimortalidad cardiovascular en función a las estimaciones de *Framingham-D'Agostino* considerando un riesgo alto, moderado, bajo o alto-moderado y bajo¹⁸¹.

Actividad física

Se utilizó el *Cuestionario Internacional de Actividad Física* (IPAQ) en su versión corta con el objetivo de cuantificar la actividad liviana, moderada y vigorosa realizada en los últimos siete días. De la misma manera se determinó también el nivel de sedentarismo. La actividad física se expresa en MET "*metabolic equivalent of task*" o equivalente metabólico, y se define como la tasa de consumo de energía en estado de reposo. Esta unidad de medida se ha establecido en 3,5 milímetros de oxígeno por kilogramo de peso corporal y por minuto, que es el consumo mínimo de oxígeno que el organismo necesita para mantener sus constantes vitales en reposo; diferenciando así tres niveles de intensidad: 3,3 METs para actividades livianas, 4 para moderadas y 8 para vigorosas³⁰⁵. De esta manera, para una actividad moderada se requerirá un gasto de energía igual a cuatro veces el gasto en estado de reposo. La escala ofrece un resultado global que permite clasificar a los individuos en un rango de actividad física baja, moderada o alta, además de obtener el cálculo total de los equivalentes metabólicos³⁰⁶.

El cuestionario ha sido validado en la población española³⁰⁷.

Se puede consultar la escala en el *Anexo*.

Adhesión a la dieta mediterránea

Instrumento de valoración dietética breve integrado por catorce ítems dicotómicos que valora la adhesión a la dieta de tipo mediterráneo (*MEDAS*). El objetivo de esta escala es el de conocer la frecuencia en la ingesta de los siguientes alimentos: frutas, verduras, pescado y marisco, carne roja y procesada, grasas saturadas, productos azucarados, alimentos ultraprocesados, frutos secos, vino, legumbres, carne blanca (aves) y aceite de oliva.

El punto de corte para establecer una buena adherencia a esta dieta se establece en \geq a 10 puntos³⁰⁸.

Este cuestionario ha sido validado³⁰⁹ y ha demostrado que la dieta mediterránea aporta beneficios a la salud cardiovascular³¹⁰.

Se puede consultar la escala en el *Anexo*.

Densidad mineral ósea

La DMO se midió mediante densitometría ósea que se aprovecha de la técnica de absorciometría de fuente dual de rayos X para estimar la masa ósea. La medición se realizó en la columna lumbar, la cadera y el cuello del fémur. En tres casos tuvo que utilizarse el tercio distal del antebrazo para completar el estudio. Para su comparación estos últimos casos no fueron evaluados.

La prueba fue realizada con el mismo dispositivo diagnóstico.

El resultado de la densitometría ósea se expresa con dos valores:

- *T-Score*: número de desviaciones estándar de la DMO con respecto al valor medio de la población de 20 a 39 años del mismo sexo. Por lógica a medida que la edad del paciente va avanzando, la densidad mineral ósea va decayendo y la *T-Score* se ve modificada.
- *Z-Score*: número de desviaciones estándar con respecto al valor medio de la DMO en la población de la misma edad y sexo.

Para realizar el diagnóstico se tuvo en cuenta los criterios seguidos por la OMS³¹¹:

- Normal: $t\text{-score} \geq -1.0$ y riesgo de fractura normal.
- Osteopenia: $-2.5 < t\text{-score} < -1.0$. El doble de riesgo de fractura de lo normal.
- Osteoporosis: $t\text{-score} \leq -2.5$ Existe cuatro veces más riesgo de fractura que en condiciones normales.

Composición corporal

Se utilizó un dispositivo *Tanita BC601 Segment*, que mediante impedancia bioeléctrica multifrecuencia reproduce la composición corporal estimando masa magra, masa muscular total, masa musculoesquelética, porcentaje de grasa corporal, agua corporal total e índice de sarcopenia entre otros.

Todas las mediciones se realizaron por la mañana con dos horas previas de ayuno, con la vejiga vacía y con el participante descalzo, con la menor ropa posible y siguiendo las instrucciones del fabricante. Además, para facilitar la medición, los participantes debían limpiarse las zonas de contacto con los electrodos (palmas de pies y manos con toallita limpiadora).

Análisis estadístico:

La información de las variables cuantitativas se analizó mediante medidas de tendencia central y de dispersión (media y desviación estándar para muestras grandes o variables que sigan la distribución normal; mediana y rango intercuartílico en el caso de muestras pequeñas ($n < 25$) o variables no paramétricas).

La normalidad de la distribución de las variables se testó mediante la prueba de Kolmogorov-Smirnov. Las variables categóricas son descritas mediante frecuencias absolutas y porcentajes. La relación entre dos variables cuantitativas se valoró a través del coeficiente de correlación de Pearson y la posible asociación entre variables cualitativas mediante la prueba Ji-Cuadrado o el test exacto de Fisher. El análisis de las posibles diferencias entre dos grupos de pacientes independientes se examina mediante la prueba t de Student para datos independientes en el caso de variables paramétricas y mediante la prueba U de Mann-Whitney para variables que no siguen la distribución normal. En el caso de más de dos grupos, las diferencias entre grupos fueron evaluadas mediante el ANOVA o la prueba de Kruskal-Wallis, según fuera la distribución de los datos. La dosis de los tratamientos administrados fue categorizada en base a los cuartiles Q1 y Q3 de los datos: i) <300 mg, 300-400 mg y >400 mg para tratamientos no hiperprolactinémicos y ii) <100 mg, 100-260 mg y >260 mg para tratamientos hiperprolactinémicos. Se utilizó el Análisis de Correspondencias Múltiple (ACM), técnica multivariante para el análisis y la representación gráfica de la relación entre el conjunto de variables cualitativas, cuyo propósito es explorar la asociación entre categorías de las variables en un espacio de baja dimensión.

El análisis estadístico se llevó a cabo utilizando el software estadístico SPSS versión 26.0 para Windows. Se consideró un nivel de significación $\alpha = 0.05$ en todo el estudio.

Consideraciones éticas:

Los tres estudios en los que se basa esta tesis (PI9/01596, GRS 1602/A/17 y GRS 2166/A/2020) fueron aprobados por un Comité de Ética de la Investigación con Medicamentos y por un tribunal competitivo destinado a seleccionar proyectos de investigación en salud.

Todos los participantes firmaron un documento de consentimiento informado por escrito. De forma previa a la firma y participación se permitió leer a cada sujeto el documento, se les explicaron los objetivos del estudio y demás contenido, se les permitió realizar preguntas y fueron contestadas. También se les hizo entrega de una copia del documento de consentimiento. En todo momento se respetaron las normas de buena práctica clínica aplicadas a la investigación³¹² y se veló por el cumplimiento de la Ley Orgánica 3/2018, de 5 de diciembre, de Protección de Datos Personales y garantía de los derechos digitales y el Reglamento (UE) 2016/679 del Parlamento europeo y del Consejo de 27 abril de 2016 de Protección de Datos (RGPD), pudiendo el participante ejercer el derecho de acceder, rectificar o cancelar sus datos personales, así como limitarlos, solicitar una copia o su cesión.

Fases de estudio y cronograma:

- Elaboración de proyecto de Tesis Doctoral: Curso académico 2019-2020.
- Trabajo de campo, recogida de datos: Desde 2020 hasta 2023.
- Análisis de resultados: Desde 2021.
- Redacción de la memoria de Tesis Doctoral: Desde 2022.
- Presentación y defensa de la Tesis Doctoral: En julio del 2023.

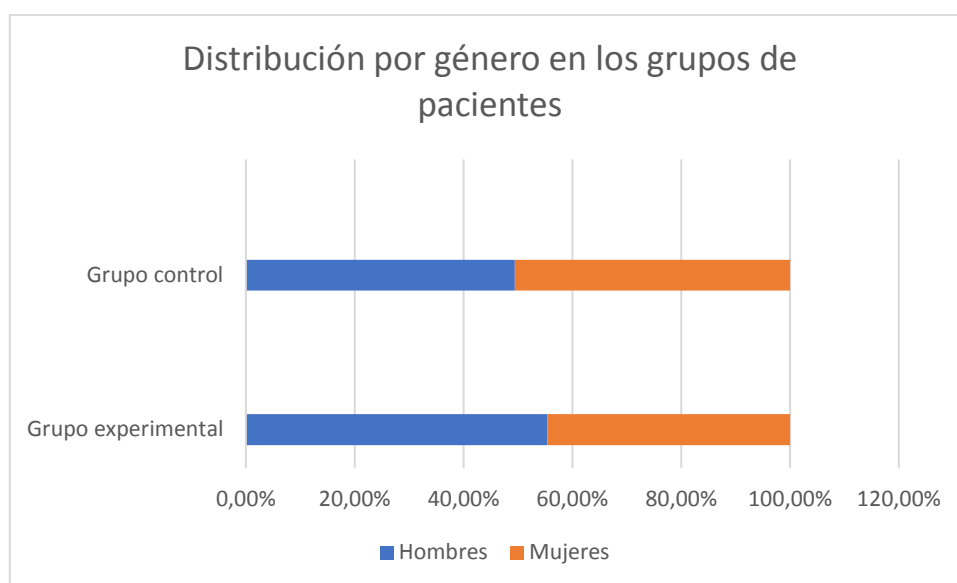
RESULTADOS

Riesgo de osteoporosis, osteopenia y fractura ósea:

Demografía y antecedentes médicos:

El grupo experimental estaba formado por 195 pacientes mayoritariamente de sexo masculino (n=108, 55.4%) y 180 controles de los cuales un 49.4% eran hombres (n=89) (Figura 5). La edad media del grupo control fue de 51.27 ± 9.05 años y la del grupo de pacientes de 46.93 ± 10.6 años.

Figura 5. Distribución por género en los grupos de pacientes.



De forma general las principales características del grupo control se recogen en la Tabla 4.

Tabla 4. Principales características del grupo control.

Característica	N=180
Edad	51.27 (9.05)
Sexo	
Masculino	89 (49.5%)
Femenino	91 (50.5%)
Fumador	9 (5.0%)
Menopausia	58 (63.7%)

En el análisis del grupo experimental (Tabla 5) se puede observar en cuanto a la escolarización de los participantes

que un 24.6% de la muestra no completaron la educación básica, un 20% tienen estudios de primaria, un 23.1% estudios de secundaria, bachillerato o formación profesional media, 6.2% formación profesional superior y un 26.2% de la muestra han cursado estudios superiores (Figura 6).

Entre la situación laboral de los pacientes destaca que casi la mitad de la muestra han sido incapacitados de forma definitiva (n=87, 44.6%), un 12.8% se encuentran en paro sin subsidio, un 19% trabajando y un 8.7% en paro con subsidio. El 3.5% eran estudiantes (Figura 7).

Con relación al diagnóstico clínico de los pacientes según la *Clasificación Internacional de Enfermedades* en su décima edición (CIE10), el 42.1% fue diagnosticado de esquizofrenia paranoide y una media temporal desde que recibieron el diagnóstico de 160 ± 167 meses de enfermedad, el 15.9% de trastorno bipolar (289 ± 193.5 meses) y el 12.3% de esquizofrenia sin especificación (132 ± 162 meses). El 29.7% restante fueron diagnosticados de otras patologías, como trastorno delirante, trastorno esquizotípico y trastorno esquizoafectivo entre otros (Figura 8).

En cuanto al estado civil el 74.4% de la muestra estaba soltero, un 11.6% casado o en pareja, un 11.6% separado o divorciado y el 2.3% restante viudos.

Por otro lado, más de la mitad de los pacientes residía en el domicilio familiar (n=112, 57.4%) (Figura 9).

Tabla 5. Datos demográficos y patológicos del grupo experimental.

		N=195	%
Sexo			
	<i>Masculino</i>	108	55.4
	<i>Femenino</i>	87	44.6
Escolarización	<i>No completó educación básica</i>	48	24.6
	<i>Educación primaria</i>	39	20.0
	<i>FP medio, educación secundaria, bachillerato</i>	45	23.1
	<i>FP Superior</i>	12	6.2
	<i>Educación superior</i>	51	26.2
Situación laboral			
	<i>Trabajador/a</i>	37	19
	<i>Incapacidad permanente</i>	87	44.6
	<i>Jubilado/a</i>	19	9.7
	<i>Paro sin subsidio</i>	25	12.8
	<i>Paro con subsidio</i>	17	8.7
	<i>Otros</i>	10	5.2
Diagnóstico psiquiátrico			
	<i>Esquizofrenia paranoide: F20.0</i>	82	42.1
	<i>Trastorno bipolar: F31</i>	31	15.9
	<i>Esquizofrenia sin especificación F20.9</i>	24	12.3
	<i>Trastorno delirante: F22</i>	9	4.6
	<i>Trastornos esquizoafectivos: F25.0</i>	7	3.6
	<i>Esquizofrenia indiferenciada: F20.3</i>	6	3.1
	<i>Trastorno esquizotípico: F21</i>	6	3.1
	<i>Trastorno esquizoafectivo depresivo F25.1</i>	6	3.1
	<i>Trastorno límite de la personalidad F60,9</i>	5	2.6
	<i>Otros</i>	19	9.7
Psicofármacos consumidos			
	<i>Ansiolíticos</i>	104	53.3
	<i>Antidepresivos ISRS</i>	58	29.7
	<i>Antiepilépticos</i>	41	21.0
	<i>Antidepresivos INSR Monoaminas</i>	11	5.6
	<i>Litio</i>	8	4.1
	<i>Anti parkinsonianos</i>	8	4.1

Figura 6. Escolarización del grupo experimental.

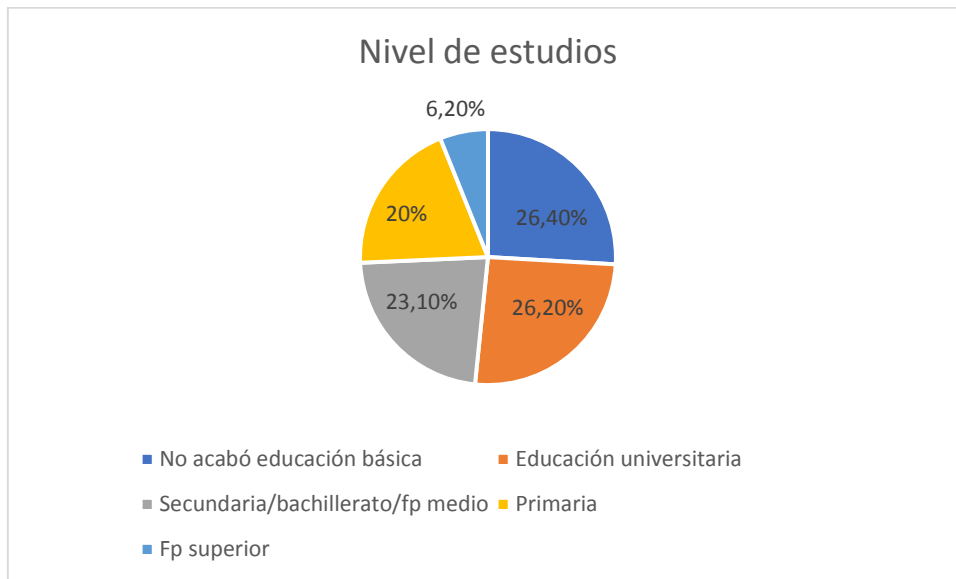


Figura 7. Situación laboral del grupo experimental.

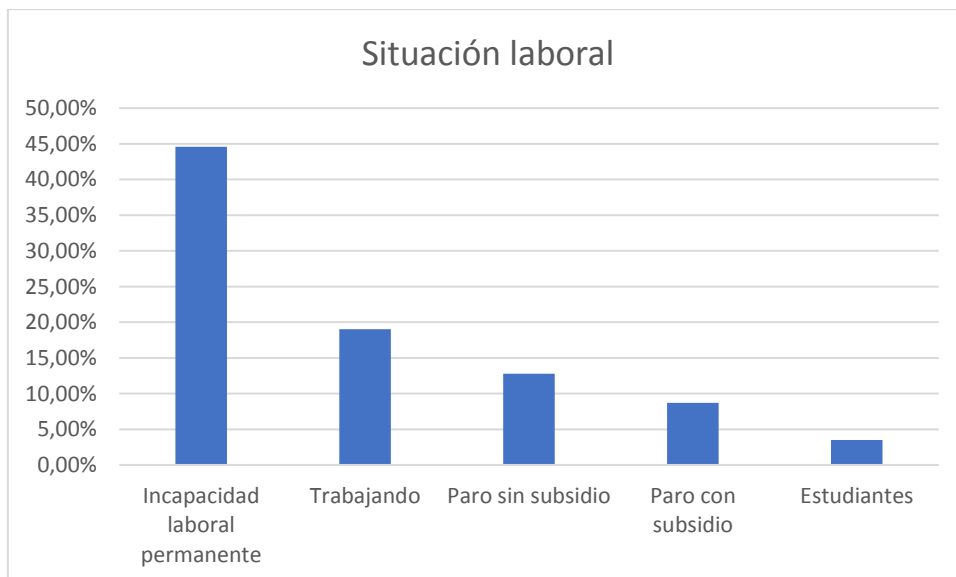


Figura 8. Tipo de diagnóstico psiquiátrico en la muestra experimental.

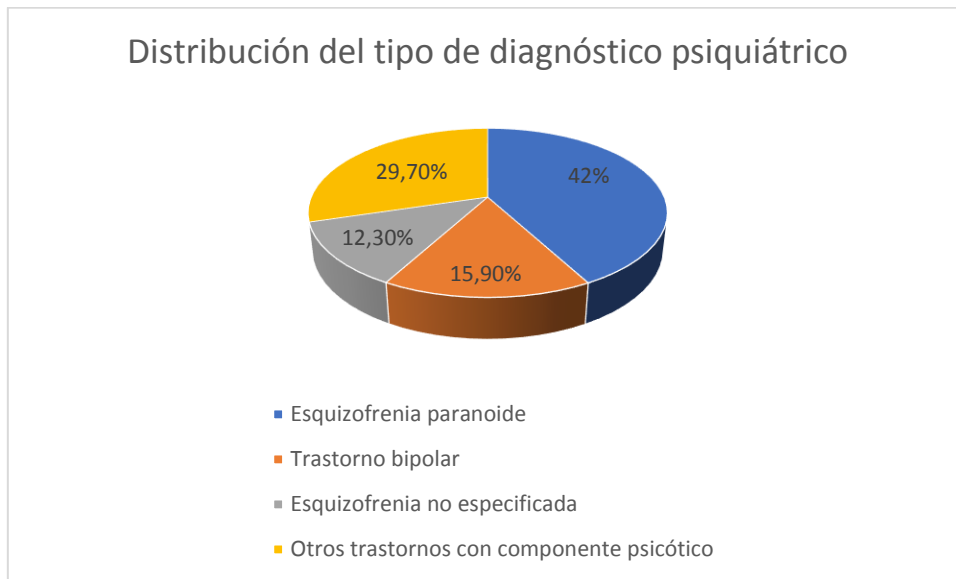
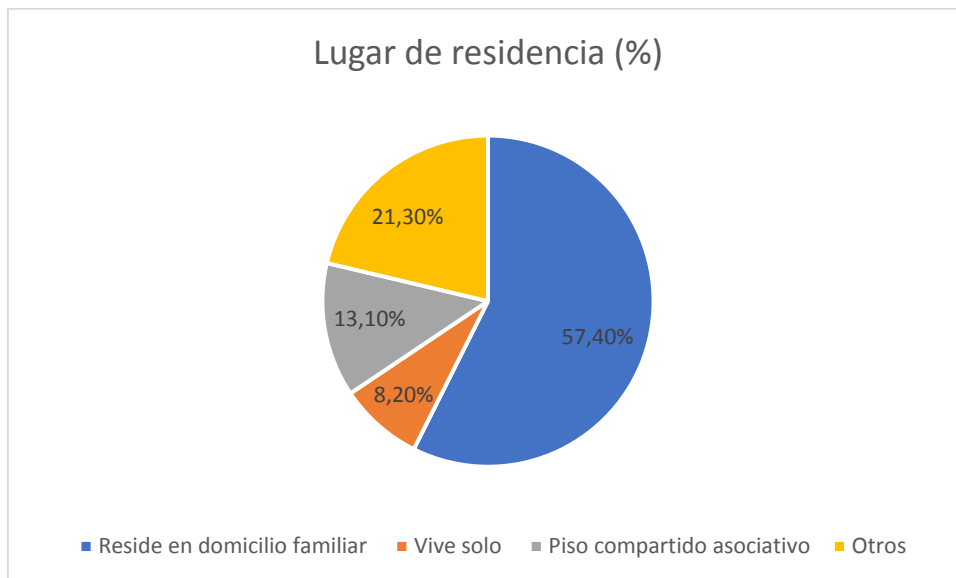


Figura 9. Lugar de residencia en el grupo experimental.



En la Tabla 6, se recogen otros datos de interés como la media del tiempo de enfermedad que fue de 176.5 ± 179 meses, el diagnóstico mental concomitante mayoritario que fue el retraso mental leve (38% de los sujetos que presentaron un diagnóstico mental secundario al trastorno psicótico) o el porcentaje de pacientes que están incapacitados legalmente (10.8%).

Tabla 6. Datos demográficos y patológicos complementarios del grupo experimental.

Característica	N=195
Tiempo de enfermedad	176.5 (179)
Diagnóstico concomitante	29 (14.9)
Retraso mental leve F70	11 (38)
Ludopatía F63	10 (34.5)
Trastorno obsesivo compulsivo F42	5 (17.2)
Otros	3 (10.3)
Incapacidad legal	21 (10.8)
Cuidador o tutor legal polimedicado o enfermo	26 (13.3)
Cuidador o tutor legal sobrecargado	17 (8.7)

Cabe añadir que prácticamente la totalidad de la muestra estaba al cuidado de un tutor legal o tiene un cuidador, como padres (n=83, 42.6%), hermanos (n=56, 28.3%), pareja (n=30, 15.3%), hijos (n=7, 3.6%), otros familiares (n=1, 0.5%), algún tipo de asociación (n=10, 5.1%) o administración pública (n=8, 4.1%). El 13.3% de los pacientes aseguró que su cuidador estaba polimedicado o gravemente enfermo, y el 8.7% sobrecargado.

En cuanto a la medicación concomitante las estatinas fueron los tratamientos farmacológicos más consumidos en la muestra de pacientes como se refleja en la Tabla 7. Destaca también la toma de otros fármacos como son codeína, metformina, levotiroxina sódica, colecalciferol, diuréticos e IECAS (Figura 10).

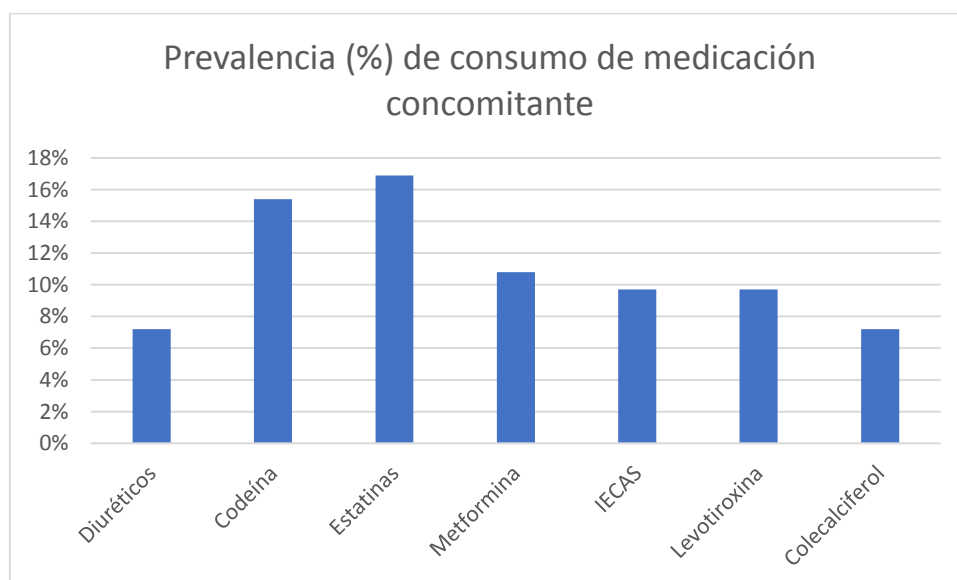
Tabla 7. Prevalencia de tratamientos no psiquiátricos consumidos en el grupo experimental (%).

Familia de fármacos		N=195	%
Diuréticos	<i>No</i>	181	92,8%
	<i>Sí</i>	14	7,2%
Betabloqueantes	<i>No</i>	187	95,9%
	<i>Sí</i>	8	4,1%
IECAS	<i>No</i>	176	90,3%
	<i>Sí</i>	19	9,7%
ARA II	<i>No</i>	184	94,4%
	<i>Sí</i>	11	5,6%
Calcioantagonistas no dihidropirínicos	<i>No</i>	192	98,5%
	<i>Sí</i>	3	1,5%
Calcioantagonistas dihidropirínicos	<i>No</i>	194	99,5%
	<i>Sí</i>	1	0,5%
Alfabloqueantes	<i>No</i>	194	99,5%
	<i>Sí</i>	1	0,5%
Otros con efecto hipotensor	<i>No</i>	192	98,5%
	<i>Sí</i>	3	1,5%
Estatinas	<i>No</i>	162	83,1%
	<i>Sí</i>	33	16,9%
Fibratos	<i>No</i>	187	95,9%
	<i>Sí</i>	8	4,1%
Ezetimiba	<i>No</i>	192	98,5%
	<i>Sí</i>	3	1,5%
Insulina	<i>No</i>	188	96,4%
	<i>Sí</i>	7	3,6%
Metformina	<i>No</i>	174	89,2%
	<i>Sí</i>	21	10,8%
Sulfonilureas	<i>No</i>	194	99,5%
	<i>Sí</i>	1	0,5%
Giltazonas	<i>No</i>	190	97,4%
	<i>Sí</i>	5	2,6%
Metiglidinas	<i>No</i>	192	98,5%
	<i>Sí</i>	3	1,5%
Inhibidor DPP4	<i>No</i>	194	99,5%
	<i>Sí</i>	1	0,5%
GLP 1	<i>No</i>	193	99,0%
	<i>Sí</i>	2	1,0%
Antiagregantes	<i>No</i>	192	98,5%
	<i>Sí</i>	3	1,5%
Levotiroxina sódica	<i>No</i>	176	90,3%
	<i>Sí</i>	19	9,7%

Estrógenos	<i>No</i>	194	99,5%
	<i>Sí</i>	1	0,5%
Progesterona	<i>No</i>	194	99,5%
	<i>Sí</i>	1	0,5%
Codeína	<i>No</i>	165	84.6%
	<i>Sí</i>	30	15.4%
Corticoides	<i>No</i>	191	97,9%
	<i>Sí</i>	4	2,1%
Colecalciferol	<i>No</i>	181	92.8%
	<i>Sí</i>	14	7.2%

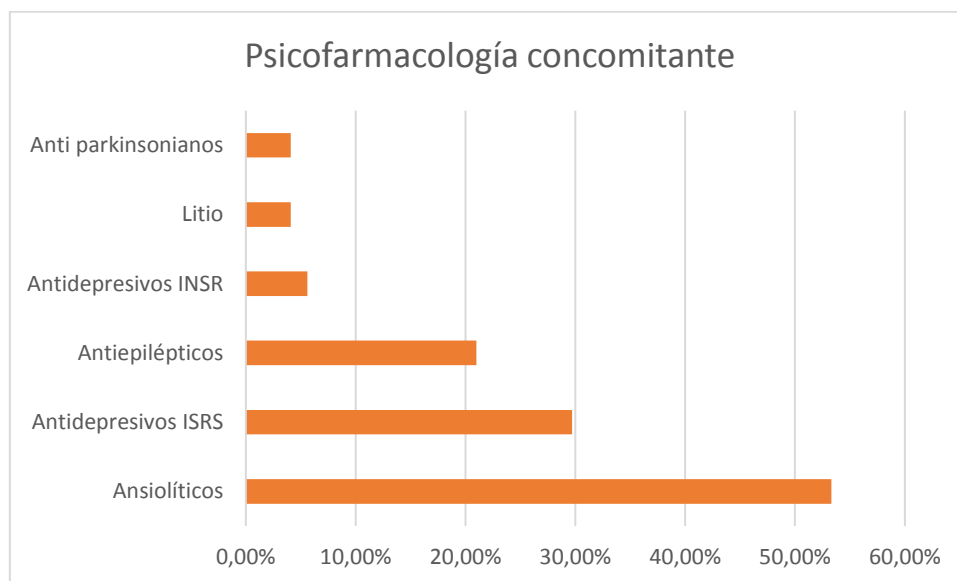
*DPP4: inhibidores de la dipeptidil peptidasa-4. GLP 1: agonistas del receptor de péptido similar al glucagón tipo 1.

Figura 10. Prevalencia de tratamientos farmacológicos más consumidos por la muestra de pacientes (psicofarmacología excluida).



Los psicofármacos más consumidos a excepción de los APS son los ansiolíticos de la familia de las benzodiazepinas (53.3%), antidepresivos inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS) (29.7%) y antiepilépticos el 21% (Figura 11).

Figura 11. Consumo concomitante de psicofármacos en el grupo experimental.



La comorbilidad médica se resume en la Tabla 8.

Tabla 8. Prevalencia de comorbilidad médica en la muestra experimental de pacientes.

Comorbilidad médica	N=195
Enfermedades cardiovasculares	
Angor, n (%)	2 (1.02%)
Insuficiencia cardíaca, n (%)	2 (1.02%)
Nefropatía diabética	1 (0.51%)
Insuficiencia renal TFG<60	5 (2.56%)
Apnea obstructiva del sueño	8 (4.10%)
Proteinuria	2 (1.02%)
Placas ateroscleróticas	1 (0.51%)
Otras cardiovasculares	4 (2.05%)
Historial familiar de enfermedad vascular	49 (25.13%)
Obesidad (IMC>30)	83 (42.06%)
Hipertensión arterial	37 (18.98%)
Hipercolesterolemia	93 (47.69%)
Diabetes mellitus	34 (17.40%)

Destaca que casi la mitad de la muestra presentaba una hipercolesterolemia (47,69%). Además, la tasa de obesidad también fue alta (42.06%) y la presencia de diabetes mellitus e hipertensión arterial se encontraba en una prevalencia menor al 20%.

Consumo de tabaco, alcohol y drogas:

Tabaco

El 39% eran fumadores activos de tabaco. Además, siete de ellos aseguraron fumar cannabis/hachís de forma diaria (3.6%), dos manifestaron fumar 1 o 2 pipas al día (1%) y tres participantes fumaban 1 o más puros al día (1.6%).

La media de cigarros fumados al día fue de 17.81 ± 11.55 cigarros (con un mínimo de 1 y un máximo de 70).

Tabla 9. Prevalencia de fumadores por tipo de tabaco en el grupo experimental (%).

Tipo de tabaco		N=195	%
Tabaco	<i>No</i>	119	61%
	<i>Sí</i>	76	39%
Marihuana/hachís	<i>No</i>	188	96.4%
	<i>Sí</i>	7	3.6%
Pipas	<i>No</i>	193	99%
	<i>Sí</i>	2	1%
Puros	<i>No</i>	192	98.4%
	<i>Sí</i>	3	1.6%

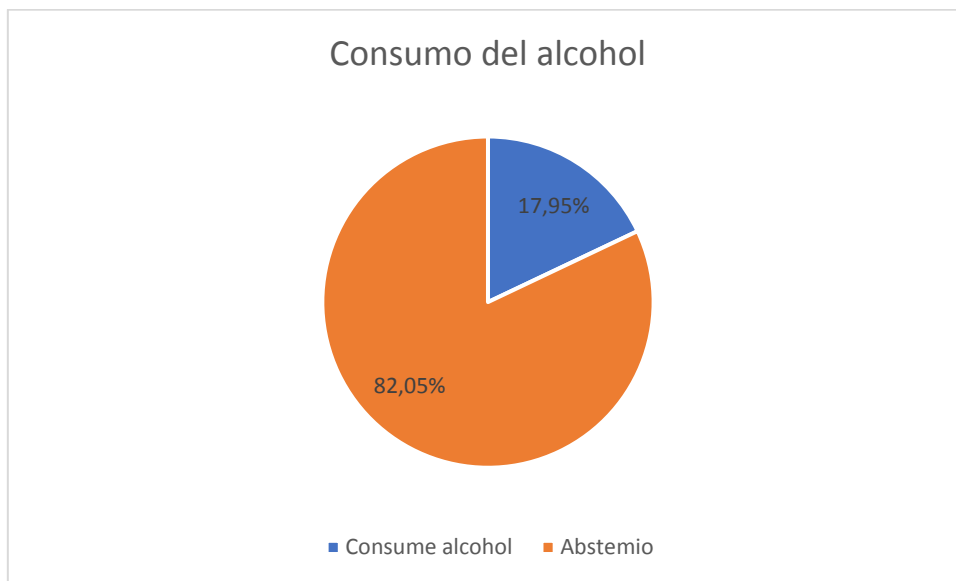
Alcohol

El número de pacientes que consumían alcohol en el grupo experimental no fue muy elevado.

- Vino tinto: n=11
- Otro vino: n=5
- Cava: n=5
- Cerveza 330: n=29
- Cerveza 125: n=14
- Copas: n=5
- Chupitos: n=0
- Carajillos: n=1

En la muestra experimental el 17.95% (n=35) consumían alcohol de forma semanal y el 82.05% (n=160) se declaraban abstemios (Figura 12).

Figura 12. Prevalencia de consumo de alcohol en la muestra experimental.



Sustancias de abuso

En la Tabla 10 se muestran las sustancias consumidas en el pasado por la muestra experimental de pacientes. El hachís (71.8%) y la marihuana (32.8%) fueron las drogas de uso más recurrente.

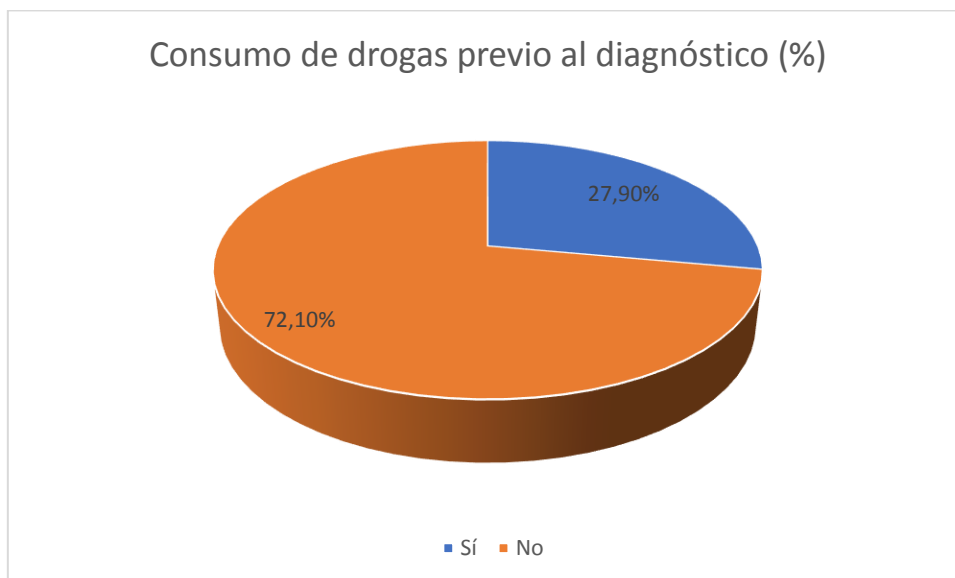
Tabla 10. Consumo de sustancias de abuso por la muestra experimental en el pasado (%).

Sustancias de abuso		N=195	%
LSD	<i>No</i>	189	96,9%
	<i>Sí</i>	6	3,1%
PCP	<i>No</i>	193	99,0%
	<i>Sí</i>	2	1,0%
ketamina	<i>No</i>	190	97,4%
	<i>Sí</i>	5	2,6%
setas	<i>No</i>	187	95,9%
	<i>Sí</i>	8	4,1%
Marihuana	<i>No</i>	131	67,2%
	<i>Sí</i>	64	32,8%
Hachís	<i>No</i>	140	71,8%
	<i>Sí</i>	55	28,2%
Cocaína	<i>No</i>	158	81,0%
	<i>Sí</i>	37	19,0%
Speed	<i>No</i>	177	90,8%
	<i>Sí</i>	18	9,2%
Droga de síntesis	<i>No</i>	180	92,3%
	<i>Sí</i>	15	7,7%
Metanfetaminas	<i>No</i>	192	98,5%
	<i>Sí</i>	3	1,5%
Disolventes	<i>No</i>	194	99,5%
	<i>Sí</i>	1	0,5%
Cloretilo	<i>No</i>	191	97,9%
	<i>Sí</i>	4	2,1%
Popper	<i>No</i>	188	96,4%
	<i>Sí</i>	7	3,6%
Pegamento	<i>No</i>	194	99,5%
	<i>Sí</i>	1	0,5%
Heroína	<i>No</i>	184	94,4%
	<i>Sí</i>	11	5,6%
Metadona	<i>No</i>	193	99,0%
	<i>Sí</i>	2	1,0%
Barbitúricos	<i>No</i>	194	99,5%
	<i>Sí</i>	1	0,5%
GHB	<i>No</i>	192	98,5%
	<i>Sí</i>	3	1,5%

*LSD: dietilamida de ácido lisérgico. PCP: fenciclidina.

Es importante resaltar que el 27.9% de la muestra aseguró haber consumido drogas previamente al diagnóstico (Figura 13).

Figura 13. Consumo de drogas previo al diagnóstico.



Las drogas más consumidas en el momento actual fueron el hachís y la marihuana (Tabla 11).

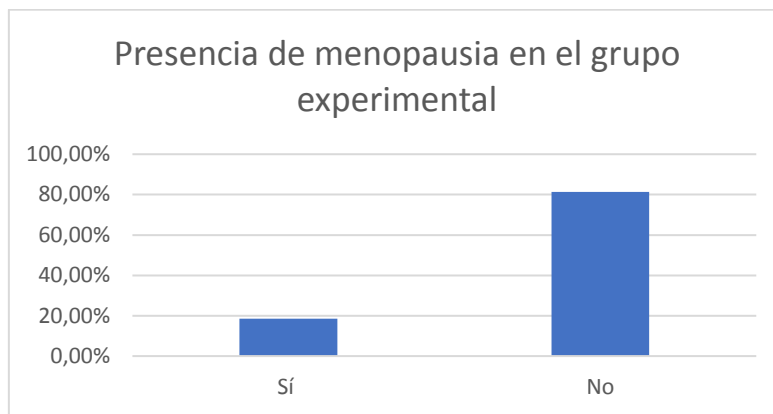
Tabla 11. Consumo de sustancias de abuso por la muestra experimental en el momento actual (%).

Sustancias de abuso		N=195	%
Marihuana	<i>No</i>	173	88.7%
	<i>Sí</i>	22	11.3%
Hachís	<i>No</i>	178	91.3%
	<i>Sí</i>	17	8.7%

Menopausia

Se analizó únicamente el conjunto de mujeres de la muestra (n=86) en el que el 18.6% (n=16) tenían menopausia.

Figura 14. Prevalencia de menopausia entre el grupo experimental (%).



Tratamientos antipsicóticos

A nivel general, los fármacos APS más prescritos en la muestra de pacientes en el presente fueron: risperidona (n=19), paliperidona (n=46), aripiprazol (n=74) y olanzapina (n=30) (Tabla 12).

Tabla 12. Prevalencia de APS prescritos en el presente en la muestra experimental (%).

Antipsicótico	N=195	%
Risperidona	19	9.7%
Paliperidona	46	23.5%
Amisulprida	1	0.5%
Haloperidol	4	2.0%
Zuclopentixol	2	1.0%
Flufenazina	0	0.0%
Olanzapina >15mg	1	1.0%
Levopromacina	1	1.0%
Trifluoperazina	0	0.0%
Tioridazina	0	0.0%
Perfenazina	0	0.0%
Pimozida	0	0.0%
Aripiprazol	74	37.9%
Olanzapina <15mg	30	15.3%
Quetiapina	6	3.0%
Asenapina	1	0.5%
Ziprasidona	2	1.0%
Clozapina	4	2.0%
Caripracina	4	2.0%
Lurasidona	0	0.0%

Por el contrario, la relación de los APS a los que los pacientes del grupo experimental estuvieron adheridos en un tiempo pasado se muestra en la Tabla 13. Once pacientes no recibieron ningún tratamiento APS en el pasado diferente al que tenían prescrito en el presente.

Tabla 13. Prevalencia de APS prescritos en el pasado en la muestra experimental (%).

Antipsicótico	N=184	%
Risperidona	78	42.4%
Paliperidona	31	16.8%
Amisulprida	2	1.0%
Haloperidol	10	5.4%
Zuclopentixol	3	1.6%
Flufenazina	5	2.7%
Olanzapina >15mg	0	0.0%
Levopromacina	6	3.2%
Trifluoperazina	3	1.6%
Tioridazina	4	2.1%
Perfenazina	2	1.0%
Pimozida	2	1.0%
Aripiprazol	11	5.9%
Olanzapina <15mg	17	9.2%
Quetiapina	7	3.8%
Asenapina	0	0.0%
Ziprasidona	2	1.0%
Clozapina	1	0.5%
Caripracina	0	0.0%
Lurasidona	0	0.0%

En las Figuras 15 y 16 se exponen las diferencias de prevalencia del fármaco APS principal que tenían prescrito los pacientes en el momento de su participación activa en el estudio (presente) y en el pasado. Se han clasificado según su acción hiperprolactinémica (hiperprolactinémicos en la Figura 15 y no hiperprolactinémicos en la Figura 16).

Figura 15. Prevalencia de fármacos APS hiperprolactinémicos prescritos en el pasado y en el presente (%).

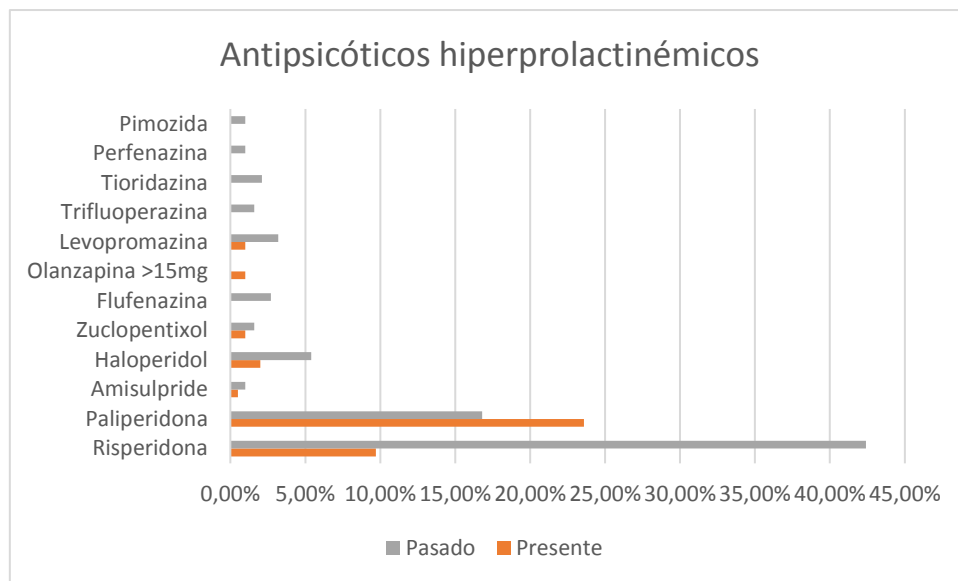
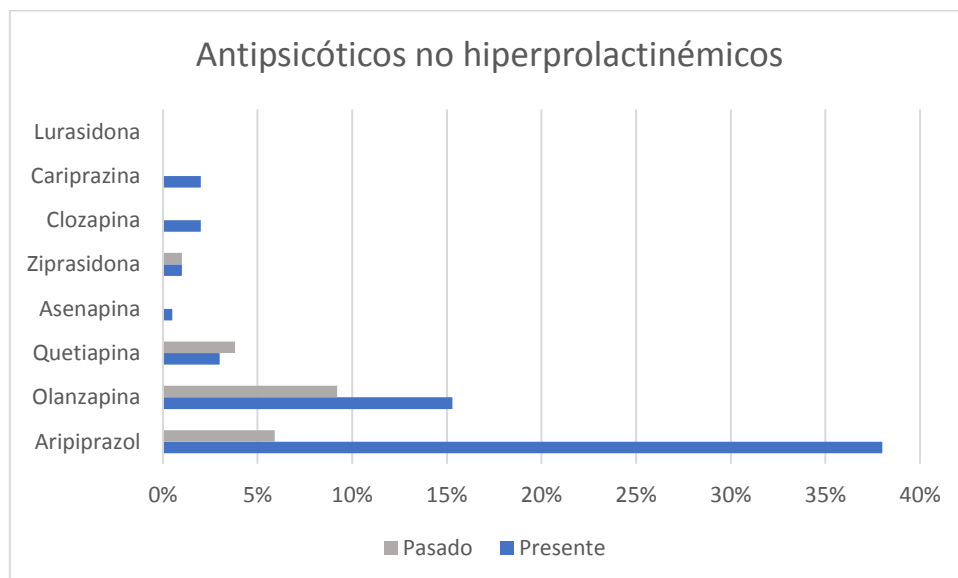


Figura 16. Prevalencia de fármacos APS no hiperprolactinémicos prescritos en el pasado y en el presente (%).



Hiperprolactinemia

El nivel mediano de PRO en la muestra de pacientes fue de 34.35 ± 33.95 . De los 195 pacientes, el 51.3% (n=100) no presentaban HPRL mientras que el 48.7% (n=95) si presentaba un valor alto de PRO.

El 38.0% de la muestra tomaba tratamiento hiperprolactinémico (n=74) y el 62.0% restante estaban medicados con un tratamiento no hiperprolactinémico (n=121). Se encontró una relación altamente significativa entre los pacientes que tomaban tratamiento hiperprolactinémico y no hiperprolactinémico y el grado de intensidad diagnosticado de HPRL ($\chi^2=27.8$, $p=0.000$) (Figura 17). ($\chi^2=31.978$, $p=0.000$, Coef. Contingencia=0.502) (Figura 18).

Figura 17. Frecuencia de severidad de HPRL según el tipo de APS administrado.

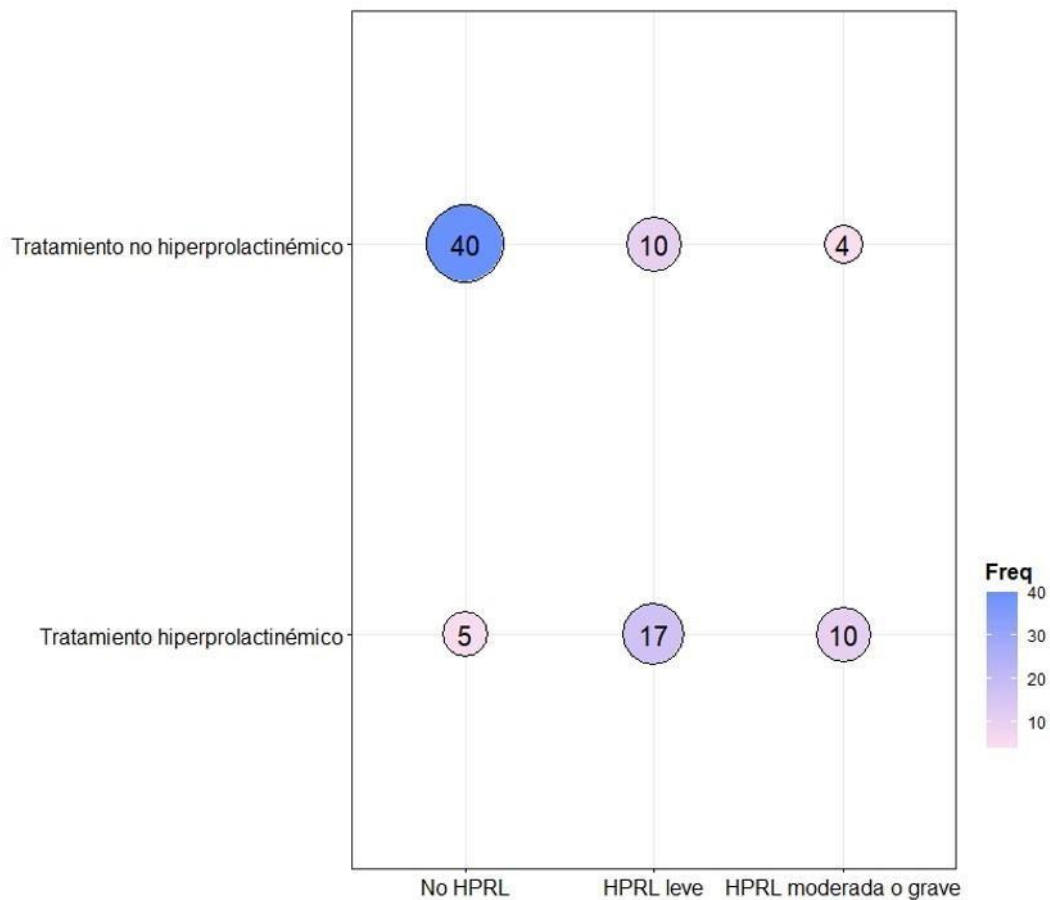
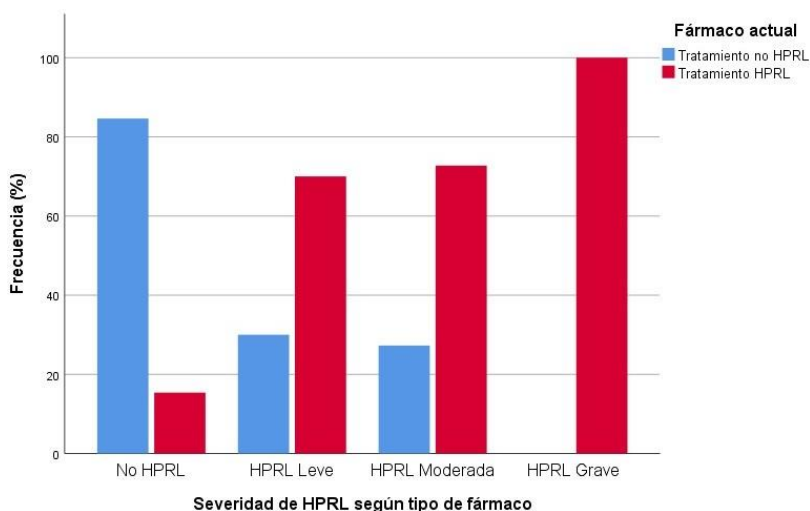


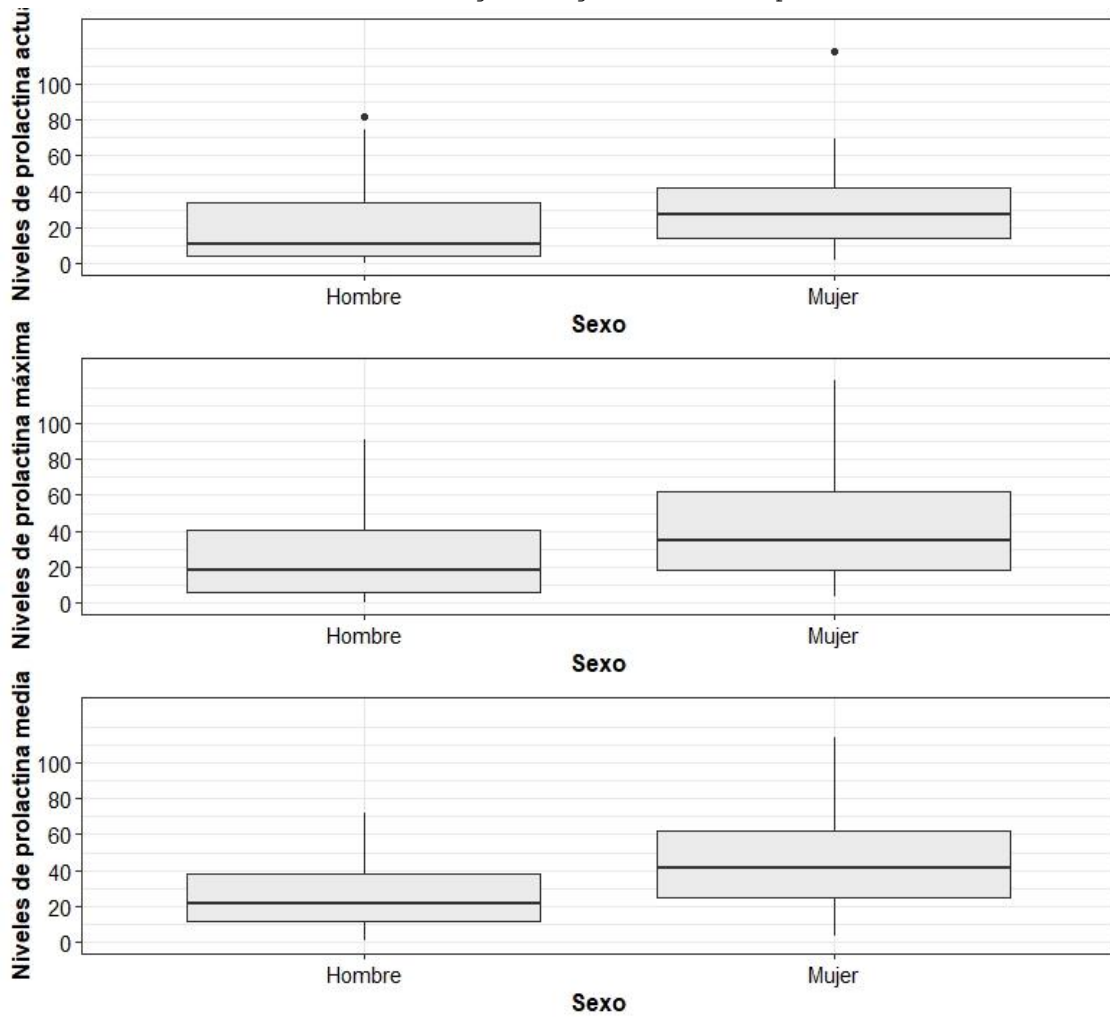
Figura 18. Frecuencia de severidad de HPRL, según el tipo de fármaco administrado.



La duración media de los tratamientos hiperprolactinémicos fue de 61 ± 84 meses y para no hiperprolactinémicos fue de 39 ± 50 meses.

Durante el tratamiento, las dosis de APS hiperprolactinémicos fueron significativamente superiores a las de fármacos no hiperprolactinémicos, tanto en hombres como en mujeres ($p=0.000$ para ambos casos). En cuanto a los niveles de PRO se encontraron diferencias altamente significativas por sexo, tanto en PRO actual, como máxima y media (Figura 19), siendo más alta en mujeres ($p=0.012$). Reflejándose este hecho tanto en la presencia o ausencia de HPRL, como en la categorización del nivel de intensidad en grado leve, moderado y severo. A nivel descriptivo entre los hombres ($n=108$), el 63.9% de ellos presentaba niveles de PRL normales, frente al 36.1% que presentaba HPRL. Sin embargo, en el caso de mujeres ($n=87$), el 64.36% de ellas presentaba HPRL, frente al 35.64% con valores normales. El nivel mediano de PRO para los hombres ($n=108$) fue de 37.70 ± 20.88 y el mismo valor para las mujeres fue de 60.90 ± 33.03 . Se identificó HPRL en un rango superior a 51 ng/ml en el 36.2% de los varones frente al 61.4% en las mujeres.

Figura 19. Niveles de PRO actual, máxima y media de intensidad leve según el género de los pacientes.



En el análisis de los valores medios de PRO medida en el pasado para cada tipo de APS la risperidona obtuvo la media más alta con 87.95 ± 73.04 , seguida de la flufenazina 85.02 ± 63.28 y de la levopromazina 72.25 ± 44.09 , aunque cabe destacar el de la paliperidona (46.02 ± 25.07) por ser un fármaco prescrito de forma muy frecuente. Para el momento presente serían risperidona 51.55 ± 48.07 y paliperidona (48.01 ± 49.07) los fármacos más hiperprolactinémicos entre los que se tienen datos (Tabla 14).

Tabla 14. Valor medio de PRO según fármaco prescrito en el pasado y presente.

Antipsicótico		N=195 en presente	N=184 en el pasado	Prolactina	sd
Risperidona	<i>Pasado</i>	-	78	87.95	73.04
	<i>Presente</i>	19	-	51.55	48.7
Paliperidona	<i>Pasado</i>	-	31	46.2	25.7
	<i>Presente</i>	46	-	48.1	49.7
Amisulprida	<i>Pasado</i>	-	2	40.5	3.04
	<i>Presente</i>	0	-	-	-
Haloperidol	<i>Pasado</i>	-	10	46.2	28.0
	<i>Presente</i>	4	-	33.3	14.16
Zuclopentixol	<i>Pasado</i>	-	3	66.2	2.06
	<i>Presente</i>	2	-	30.4	1.97
Flufenazina	<i>Pasado</i>	-	5	85.2	63.28
	<i>Presente</i>	0	-	-	-
Olanzapina (>15mg)	<i>Pasado</i>	-	0	-	-
	<i>Presente</i>	1	-	-	-
Levopromazina	<i>Pasado</i>	-	6	72.25	44.9
	<i>Presente</i>	1	-	-	-
Trifluoperazina	<i>Pasado</i>	-	3	60.1	12.2
	<i>Presente</i>	0	-	-	-
Tiorizadina	<i>Pasado</i>	-	4	59.8	4.9
	<i>Presente</i>	0	-	-	-
Perfenazina	<i>Pasado</i>	-	2	70.8	2.2
	<i>Presente</i>	0	-	-	-
Pimozida	<i>Pasado</i>	-	2	50.7	8.2
	<i>Presente</i>	0	-	-	-
Aripiprazol	<i>Pasado</i>	-	11	3.06	3.28
	<i>Presente</i>	74	-	30.5	1.06
Olanzapina (<15mg)	<i>Pasado</i>	-	17	34.55	13.64
	<i>Presente</i>	30	-	26.9	10.4
Quetiapina	<i>Pasado</i>	-	7	25.3	16.2
	<i>Presente</i>	6	-	28.05	13.44
Asenapina	<i>Pasado</i>	-	0	-	-
	<i>Presente</i>	1	-	-	-
Ziprasidona	<i>Pasado</i>	-	2	29.6	13.2
	<i>Presente</i>	2	-	31.5	20.71
Clozapina	<i>Pasado</i>	-	1	-	-
	<i>Presente</i>	4	-	26.2	2.3
Caripracina	<i>Pasado</i>	-	0	-	-
	<i>Presente</i>	4	-	22.15	21.84

Lurasidona	<i>Pasado</i>	-	0	-	-
	<i>Presente</i>	0	-	-	-

Hiperprolactinemia y su relación con la calidad de vida

A continuación, se muestran las puntuaciones globales y las medias y medianas de los ítems del cuestionario de calidad de vida (WHO) sobre la muestra de los 195 pacientes (Tabla 15).

Tabla 15. Puntuaciones en los ítems de la escala WHO de calidad de vida y frecuencia de respuesta.

	Media global (n=195)	Mediana global (n=195)	1	2	3	4	5
WHO1	3.46	3.00	2.0%	7.1%	41.8%	10.8%	8.2%
WHO2	2.96	3.00	4.1%	28.6%	39.8%	22.4%	5.1%
WHO3	1.65	1.00	64.3%	15.3%	11.2%	9.2%	0.0%
WHO4	3.61	4.00	3.1%	15.3%	22.4%	35.7%	23.5%
WHO5	3.31	3.00	3.1%	12.2%	42.9%	34.7%	7.1%
WHO6	3.29	3.00	1.0%	16.3%	40.8%	36.7%	5.1%
WHO7	2.85	3.00	3.1%	28.6%	50.0%	17.3%	1.0%
WHO8	3.33	3.50	1.0%	19.4%	29.6%	45.9%	4.1%
WHO9	3.70	4.00	0.0%	5.1%	38.8%	36.7%	19.4%
WHO10	3.10	3.00	1.0%	22.4%	45.9%	26.5%	4.1%
WHO11	3.07	3.00	3.1%	17.3%	53.1%	22.4%	4.1%
WHO12	2.98	3.00	2.0%	22.4%	45.9%	26.5%	4.1%
WHO13	3.18	3.00	0.0%	14.3%	56.1%	26.5%	3.1%
WHO14	3.45	3.50	5.1%	12.2%	32.7%	32.7%	17.3%
WHO15	4.16	4.00	0.0%	3.1%	24.5%	25.5%	46.9%
WHO16	3.15	3.00	3.1%	19.4%	43.9%	26.5%	7.1%
WHO17	3.39	3.00	1.0%	9.2%	50.0%	29.6%	10.2%
WHO18	3.22	3.00	0.0%	16.3%	52.0%	24.5%	7.1%
WHO19	3.27	3.00	3.1%	10.2%	51.0%	28.6%	7.1%
WHO20	3.18	3.00	1.0%	24.5%	39.8%	24.5%	10.2%
WHO21	2.55	3.00	11.2%	36.7%	42.9%	4.1%	5.1%
WHO22	3.03	3.00	4.1%	29.6%	35.7%	25.4%	10.2%
WHO23	3.69	4.00	0.0%	3.1%	42.9%	35.7%	18.4%
WHO24	3.63	4.00	0.0%	7.1%	41.8%	31.6%	19.4%
WHO25	3.60	4.00	1.0%	5.1%	41.8%	36.7%	15.3%
WHO26	2.23	2.00	28.6%	30.6%	29.6%	11.2%	0.0%

En la Tabla 16 se muestran las puntuaciones medianas de los ítems en función del tipo de fármaco administrado en la actualidad y en el pasado. Según se observa, resultaron estadísticamente significativas las diferencias en puntuación del ítem 2 ($p=0.004$) según tratamiento actual y

del ítem 15 ($p=0.018$). Se pueden observar la tendencia de estas relaciones significativas en la Figura 20. Además, con relación al fármaco administrado en el pasado se encontraron diferencias significativas en los ítems 2 ($p=0.05$), 4 ($p=0.025$) y 12 (0.016).

Tabla 16. Diferencias entre los ítems de la escala WHO de calidad de vida y tipo de tratamiento HPRL actual y pasado.

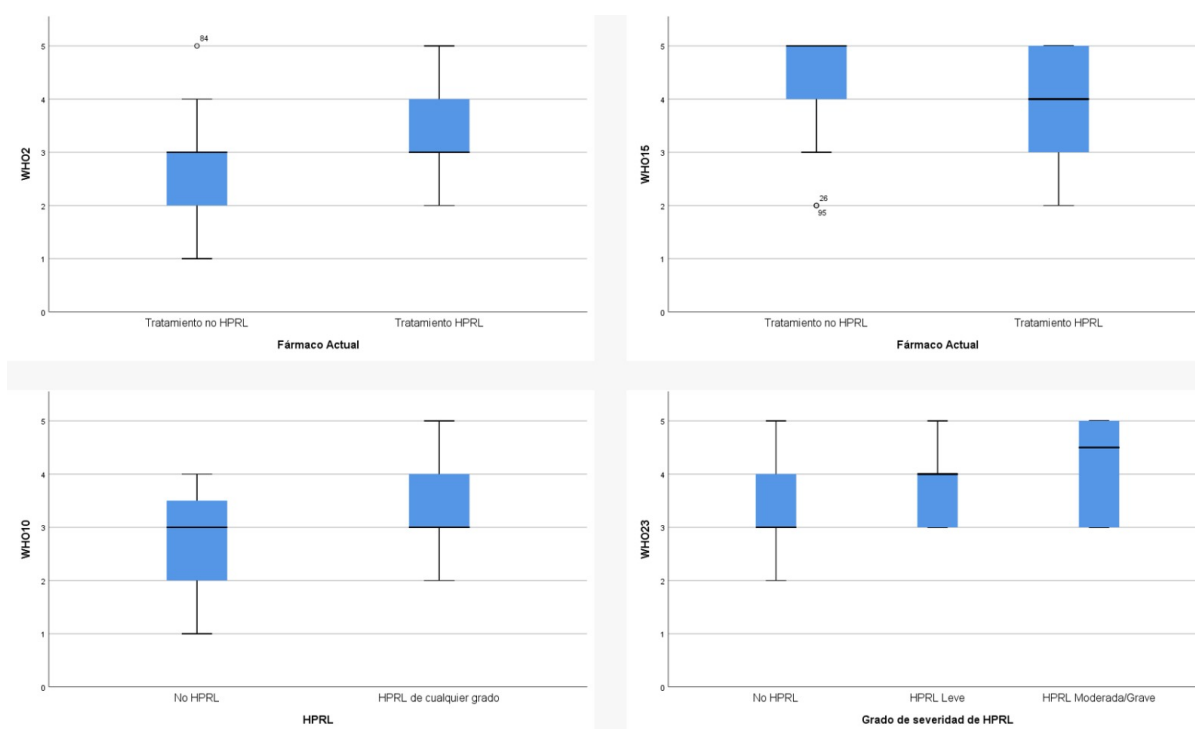
	Tratamiento		P-Valor	Tratamiento		P-Valor
	no HPRL	HPRL		no HPRL	HPRL	
	Mediana	Mediana		Mediana	Mediana	
WHO1	3	3	0.796	4	3	0.100
WHO2	3	3	0.004	3	3	0.050
WHO3	1	1	0.467	1	1	0.598
WHO4	4	4	0.577	3	4	0.025
WHO5	3	3	0.917	3	3	0.310
WHO6	3	3	0.687	4	3	0.403
WHO7	3	3	0.069	3	3	0.324
WHO 8	4	3	0.969	4	3	0.735
WHO 9	4	4	0.982	3	4	0.500
WHO 10	3	3	0.112	3	3	0.280
WHO 11	3	4	0.981	3	3	0.367
WHO 12	3	3	0.327	3	3	0.016
WHO 13	3	3	0.737	3	3	0.459
WHO 14	4	3	0.245	3	4	0.884
WHO 15	5	3	0.018	4	5	0.134
WHO 16	3	3	0.917	3	3	0.986
WHO 17	3	4	0.340	4	3	0.177
WHO 18	3	3	0.626	3	3	0.935
WHO 19	3	3	0.731	3	3	0.878
WHO 20	3	3	0.102	3	3	0.167
WHO 21	3	3	0.972	2	3	0.967
WHO 22	3	3	0.309	3	3	0.977
WHO 23	4	4	0.723	4	3	0.277
WHO 24	4	4	0.658	3	3	0.986
WHO 25	4	3	0.162	3	3	0.620
WHO 26	2	2	0.826	2	2	0.684

En la tabla 17 y Figura 20 se muestran las puntuaciones medianas de los ítems del cuestionario WHO teniendo en cuenta la ausencia/presencia de HPRL y el grado de severidad de esta. En esta ocasión se encontraron relaciones significativas entre el ítem 10 y presencia/ausencia de HPRL ($p=0.029$) y el ítem 23 y grado de severidad de HPRL ($p=0.044$).

Tabla 17. Diferencias entre los ítems de la escala WHO de calidad de vida y presencia y grado de severidad de HPRL.

	HPRL			NO HPRL Mediana	HPRL leve Mediana	HPRL moderada/grave Mediana	p-valor
	NO HPRL	SÍ HPRL	p-valor				
	Mediana	Mediana					
WHO 10	3	3	0,029	3	3	3	0,138
WHO 23	3	4	0,081	3	4	5	0,044

Figura 20. Ítems significativos en la escala WHO de calidad de vida según los fármacos administrados y el grado de severidad de HPRL.



Consumo de psicofármacos no antipsicóticos y riesgo óseo

Se exploró la posible asociación de psicofarmacología de uso frecuente en la muestra (antidepresivos o litio) y el riesgo óseo sin encontrar significación estadística ($p > 0.05$) (Tabla 18). Debido a esto, se fusionaron las categorías de problemas óseos (osteopenia/osteoporosis => daño óseo) con el objetivo de analizar la posible relación no entre niveles de severidad de riesgo óseo sino con

presencia de daño óseo frente a ausencia. Sin embargo, la asociación tampoco fue significativa (Tabla 19 y Tabla 20).

Tabla 18. Relación entre consumo de toma de tratamientos psiquiátricos y riesgo óseo en pacientes.

		Consumo de antidepresivos				Consumo de Litio			
		ISRS							
		No		Sí		No		Sí	
		n	%	n	%	n	%	n	%
CL	<i>Normal</i>	105	76,6%	43	74,1%	146	76,0%	2	66,7%
	<i>Osteopenia</i>	28	20,4%	13	22,4%	40	20,8%	1	33,3%
	<i>Osteoporosis</i>	4	2,9%	2	3,4%	6	3,1%	0	0,0%
Pico CL	<i>Normal</i>	79	57,7%	39	67,2%	117	60,9%	1	33,3%
	<i>Osteopenia</i>	43	31,4%	14	24,1%	55	28,6%	2	66,7%
	<i>Osteoporosis</i>	15	10,9%	5	8,6%	20	10,4%	0	0,0%
Cadera	<i>Normal</i>	120	87,6%	51	87,9%	168	87,5%	3	100,0%
	<i>Osteopenia</i>	17	12,4%	6	10,3%	23	12,0%	0	0,0%
	<i>Osteoporosis</i>	0	0,0%	1	1,7%	1	0,5%	0	0,0%
Pico cadera	<i>Normal</i>	108	78,8%	47	81,0%	153	79,7%	2	66,7%
	<i>Osteopenia</i>	27	19,7%	11	19,0%	37	19,3%	1	33,3%
	<i>Osteoporosis</i>	2	1,5%	0	0,0%	2	1,0%	0	0,0%
Cuello femoral	<i>Normal</i>	96	70,1%	43	74,1%	138	71,9%	1	33,3%
	<i>Osteopenia</i>	34	24,8%	12	20,7%	44	22,9%	2	66,7%
	<i>Osteoporosis</i>	7	5,1%	3	5,2%	10	5,2%	0	0,0%

Tabla 19. Consumo de antidepresivos ISRS en pacientes con daño óseo y no daño óseo en CL, pico CL, cadera, pico cadera y cuello femoral.

		Consumo de antidepresivos ISRS					
		No			Sí		
		n	% columna	% fila	n	% columna	% fila
CL	<i>No daño óseo</i>	105	76,6%	70,9%	43	74,1%	29,1%
	<i>Daño óseo</i>	32	23,4%	68,1%	15	25,9%	31,9%
Pico CL	<i>No daño óseo</i>	79	57,7%	66,9%	39	67,2%	33,1%
	<i>Daño óseo</i>	58	42,3%	75,3%	19	32,8%	24,7%
Cadera	<i>No daño óseo</i>	120	87,6%	70,2%	51	87,9%	29,8%
	<i>Daño óseo</i>	17	12,4%	70,8%	7	12,1%	29,2%
Pico	<i>No daño óseo</i>	108	78,8%	69,7%	47	81,0%	30,3%
cadera	<i>Daño óseo</i>	29	21,2%	72,5%	11	19,0%	27,5%
Cuello	<i>No daño óseo</i>	96	70,1%	69,1%	43	74,1%	30,9%
femoral	<i>Daño óseo</i>	41	29,9%	73,2%	15	25,9%	26,8%

Tabla 20. Consumo de litio en pacientes con daño óseo y no daño óseo en CL, pico CL, cadera, pico cadera y cuello femoral.

		Consumo de litio					
		No			Sí		
		n	% columna	% fila	n	% columna	% fila
CL	<i>No daño óseo</i>	146	76,0%	98,6%	2	66,7%	1,4%
	<i>Daño óseo</i>	46	24,0%	97,9%	1	33,3%	2,1%
Pico CL	<i>No daño óseo</i>	117	60,9%	99,2%	1	33,3%	0,8%
	<i>Daño óseo</i>	75	39,1%	97,4%	2	66,7%	2,6%
Cadera	<i>No daño óseo</i>	168	87,5%	98,2%	3	100,0%	1,8%
	<i>Daño óseo</i>	24	12,5%	100,0%	0	0,0%	0,0%
Pico	<i>No daño óseo</i>	153	79,7%	98,7%	2	66,7%	1,3%
cadera	<i>Daño óseo</i>	39	20,3%	97,5%	1	33,3%	2,5%
Cuello	<i>No daño óseo</i>	138	71,9%	99,3%	1	33,3%	0,7%
femoral	<i>Daño óseo</i>	54	28,1%	96,4%	2	66,7%	3,6%

Factores de riesgo y su relación con el daño óseo

Las principales patologías que podrían tener una relación relevante con el riesgo óseo se agrupan en la Tabla 21 para el grupo experimental y control. El grupo experimental presentaba mayores tasas de obesidad (42.6%) y diabetes mellitus (17.4%) y por el contrario en el grupo control se identificó una mayor inflamación crónica (13.6%).

Tabla 21. Presencia de factores de riesgo en controles y grupo experimental de pacientes.

		Control		Pacientes		Total	
		n	%	n	%	n	%
Patología tiroidea	No	159	88,3%	173	88,7%	332	88,5%
	Sí	21	11,7%	22	11,3%	43	11,5%
Inflamación crónica	No	153	86,4%	190	97,4%	343	92,2%
	Sí	24	13,6%	5	2,6%	29	7,8%
Obesidad	No	146	81,1%	112	57,4%	258	68,8%
	Sí	34	18,9%	83	42,6%	117	31,2%
Diabetes	No	160	88,9%	161	82,6%	321	85,6%
	Sí	20	11,1%	34	17,4%	54	14,4%

Con relación a la cantidad de masa ósea en el pico de columna lumbar se aprecia una relación altamente significativa con la inflamación crónica ($p < 0.001$), encontrándose una mayor prevalencia de daño óseo entre las personas que padecen este factor. Para el resto de las variables no existió un valor estadístico relevante (Tabla 22).

Tabla 22. Frecuencia de factores de riesgo según presencia/ausencia de daño óseo en pico de columna lumbar en la muestra total.

		Pico CL				P-Valor
		No daño óseo		Daño óseo		
		n	% columna	n	% columna	
Patología tiroidea	No	216	90,0%	116	85,9%	0.241
	Sí	24	10,0%	19	14,1%	
Inflamación	No	230	96,2%	113	85,0%	<0.001
	Sí	9	3,8%	20	15,0%	
Obesidad	No	156	65,0%	102	75,6%	0.037
	Sí	84	35,0%	33	24,4%	
Diabetes	No	202	84,2%	119	88,1%	0.358
	Sí	38	15,8%	16	11,9%	

También resultó ser significativa la inflamación en el estudio de la masa ósea de la cadera ($p = 0.002$), pico de masa ósea en cadera y cuello femoral ($p < 0.001$).

Respecto a la obesidad se encontró una asociación positiva entre daño óseo en el cuello femoral y la obesidad ($p=0.008$) (Tabla 23), y también en la cadera ($p=0.044$).

Tabla 23. Frecuencia de factores de riesgo según presencia/ausencia de daño óseo en cuello femoral.

		Cuello femoral				P-Valor
		No daño óseo		Daño óseo		
		n	% columna	n	% columna	
Patología tiroidea	<i>No</i>	244	89,4%	88	86,3%	0.269
	<i>Sí</i>	29	10,6%	14	13,7%	
Inflamación	<i>No</i>	264	96,7%	79	79,8%	<0.001
	<i>Sí</i>	9	3,3%	20	20,2%	
Obesidad	<i>No</i>	177	64,8%	81	79,4%	0.008
	<i>Sí</i>	96	35,2%	21	20,6%	
Diabetes	<i>No</i>	232	85,0%	89	87,3%	0.214
	<i>Sí</i>	41	15,0%	13	12,7%	

A su vez, se expone en la Tabla 24 la prevalencia de otros factores de riesgo en el grupo experimental. Ninguno de ellos mostró relevancia estadística.

Tabla 24. Otros factores de riesgo presentes en el grupo experimental.

		n	%
Vitamina D baja	<i>No</i>	103	52,8%
	<i>Sí</i>	92	47,2%
Artritis	<i>No</i>	192	98,5%
	<i>Sí</i>	3	1,5%
EPOC	<i>No</i>	193	99,0%
	<i>Sí</i>	2	1,0%
EII	<i>No</i>	192	98,5%
	<i>Sí</i>	3	1,5%
Tratamiento con corticoides	<i>No</i>	193	99,0%
	<i>Sí</i>	2	1,0%
Inhibidores de la aromatasa	<i>No</i>	194	99,5%
	<i>Sí</i>	1	0,5%
Hiperparatiroidismo	<i>No</i>	194	99,5%
	<i>Sí</i>	1	0,5%
Historia familiar de fractura de cadera	<i>No</i>	170	87,2%
	<i>Sí</i>	25	12,8%
Proteinuria	<i>No</i>	185	94,9%
	<i>Sí</i>	10	5,1%
Cáncer en el pasado	<i>No</i>	189	96,9%
	<i>Sí</i>	6	3,1%
Tipo cáncer	<i>No</i>	188	96,4%
	<i>Osteoma osteoide benigno</i>	1	0,5%
	<i>Cáncer de mama</i>	1	0,5%
	<i>Carcinoma endometrio</i>	1	0,5%
	<i>Tumor hipofisario</i>	2	1,0%
	<i>Carcinoma basocelular</i>	1	0,5%
	<i>Carcinoma de ovario</i>	1	0,5%

EPOC: enfermedad pulmonar obstructiva crónica; EII: enfermedad inflamatoria intestinal

Por su prevalencia se estudió la posible relación entre los factores de riesgo Vitamina D, historia familiar de fractura de cadera previa y proteinuria con la presencia de daño óseo. Este análisis se realiza para los datos de los pacientes, al no recogerse estos datos en el grupo control.

Se analizó la relación de estos factores con la cantidad de masa ósea obtenida en los parámetros examinados en la densitometría, encontrándose solo una significancia estadística en la asociación entre riesgo óseo en cadera e historia familiar de fractura previa de cadera ($p=0.019$) (Tabla 25).

Tabla 25. Frecuencia de factores de riesgo según presencia/ausencia de daño óseo en cadera.

		Cadera				P-Valor
		No daño óseo		Daño óseo		
		n	% columna	n	% columna	
Vitamina D	<i>No</i>	92	53,8%	11	45,8%	0.517
baja	<i>Sí</i>	79	46,2%	13	54,2%	
Historia	<i>No</i>	153	89,5%	17	70,8%	0.019
familiar	<i>Sí</i>	18	10,5%	7	29,2%	
Proteinuria	<i>No</i>	163	95,3%	22	91,7%	0.355
	<i>Sí</i>	8	4,7%	2	8,3%	

A nivel descriptivo se observa para el nivel de vitamina D en sangre que el grupo con HPRL presenta los peores valores y el grupo control el mejor resultado.

Relación con el consumo de alcohol, tabaco y drogas

No se encontró ninguna asociación significativa que indicase un aumento de riesgo óseo en CL según consumo de vino tinto, otro vino, cava, cerveza, copa, chupito o carajillo.

Se estudió la posible relación entre la DMO en CL, pico CL, cadera, pico cadera y cuello femoral, y el número de cigarrillos fumados al día, mediante el coeficiente de correlación de Pearson (r). No se encontró una relación significativa entre el número de cigarros fumados al día y la masa ósea en ninguno de los casos (CL: $r=0.108$, $p=0.243$; pico CL: $r=0.014$, $p=0.881$; cadera: $r=0.175$, $p=0.058$; pico cadera: $r=0.038$, $p=0.679$; cuello femoral: $r=0.093$; $p=0.315$). Sin embargo, cabe destacar que la relación entre masa ósea en cadera y consumo de cigarros fue tentativa de significación, con un $p=0.058$, y una relación directa, aunque muy débil.

Tabla 26. Frecuencia de casos con daño óseo en cadera y pico de cadera según consumo de tabaco.

		Cadera				P-Valor	Pico cadera				P-Valor
		Ausencia de daño óseo		Daño óseo			Ausencia de daño óseo		Daño óseo		
		n	%	n	%		n	%	n	%	
Fumador	<i>Nunca fumador</i>	76	42,5%	10	40,0%	0,937	71	43,6%	15	36,6%	0,498
	<i>Sí, regularmente</i>	72	40,2%	11	44,0%		63	38,7%	20	48,8%	
	<i>Ex-fumador</i>	31	17,3%	4	16,0%		29	17,8%	6	14,6%	
fumador	<i>Nunca fumador</i>	76	42,5%	10	40,0%	0,945	71	43,6%	15	36,6%	0,770
	<i>Sí, regularmente</i>	72	40,2%	11	44,0%		63	38,7%	20	48,8%	
	<i>Ex-fumador (0-1 año)</i>	3	1,7%	0	0,0%		3	1,8%	0	0,0%	
	<i>Ex-fumador (1-5 años)</i>	3	1,7%	0	0,0%		3	1,8%	0	0,0%	
	<i>Ex-Fumador (>5 años)</i>	25	14,0%	4	16,0%		23	14,1%	6	14,6%	

Con relación al consumo de sustancias de abuso se analizó la relación entre los niveles de riesgo óseo en CL, pico CL, cadera, pico cadera y cuello femoral con la ingesta de las principales drogas consumidas en el grupo de pacientes. En el caso de la marihuana y el hachís, no se observó ninguna relación significativa. Tampoco se estableció asociación con cocaína, speed, drogas de síntesis o heroína.

Farmacología concomitante

Las estatinas fueron los tratamientos farmacológicos más consumidos en la muestra experimental de pacientes (16.9%) mostrando en el análisis estadístico una relación significativa entre su consumo y la presencia de daño óseo en pico de cadera. De tal manera, que el porcentaje de casos que toman estatinas y tienen ausencia de daño óseo en pico de cadera es superior al de pacientes con daño óseo.

Tabla 27. Asociación entre consumo de estatinas y presencia/ausencia de daño óseo.

		Estatinas				P-Valor
		No		Sí		
		n	%	n	%	
CL	<i>Ausencia de daño óseo</i>	122	82,4%	26	17,6%	0,824
	<i>Daño óseo</i>	40	85,1%	7	14,9%	
Pico de CL	<i>Ausencia de daño óseo</i>	97	82,2%	21	17,8%	0,845
	<i>Daño óseo</i>	65	84,4%	12	15,6%	
Cadera	<i>Ausencia de daño óseo</i>	139	81,3%	32	18,7%	0,086
	<i>Daño óseo</i>	23	95,8%	1	4,2%	
Pico de cadera	<i>Ausencia de daño óseo</i>	124	80,0%	31	20,0%	0,031
	<i>Daño óseo</i>	38	95,0%	2	5,0%	
Cuello femoral	<i>Ausencia de daño óseo</i>	112	80,6%	27	19,4%	0,204
	<i>Daño óseo</i>	50	89,3%	6	10,7%	

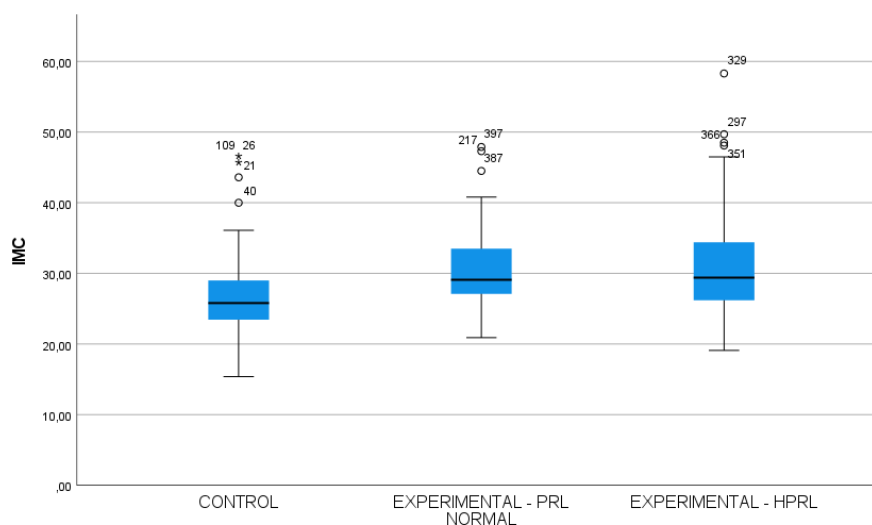
Obesidad

Se encontraron diferencias altamente significativas en el IMC entre controles, PRL normal e HPRL ($p < 0.0001$). Estas diferencias evidencian la diferencia en el IMC entre controles vs PRL normal/HPRL. La diferencia en el IMC entre PRL normal e HPRL no fue significativa ($p = 0.891$) (Tabla 28, Figura 21).

Tabla 28. Análisis descriptivo del IMC en pacientes según grado de severidad de hiperprolactinemia.

	n	IMC					KW
		\bar{x}	sd	Me	P75	P25	P-valor
<i>Control</i>	180	26,48	4,71	25,80	29,00	23,45	
<i>PRL Normal</i>	100	30,41	6,11	29,10	33,50	27,10	<0,001
<i>HPRL</i>	95	30,64	6,64	29,40	34,40	26,20	

Figura 21. Análisis descriptivo del IMC en los diferentes grupos.



Atendiendo al nivel de adiposidad no se encontró relación significativa entre HPRL (2 niveles) y adiposidad, pero si se observó que al clasificar a la muestra experimental con HPRL (4 niveles: no HPRL, leve, moderada y grave) se obtuvieron más casos de adiposidad alta en pacientes con HPRL leve y moderada.

Adherencia a la dieta mediterránea

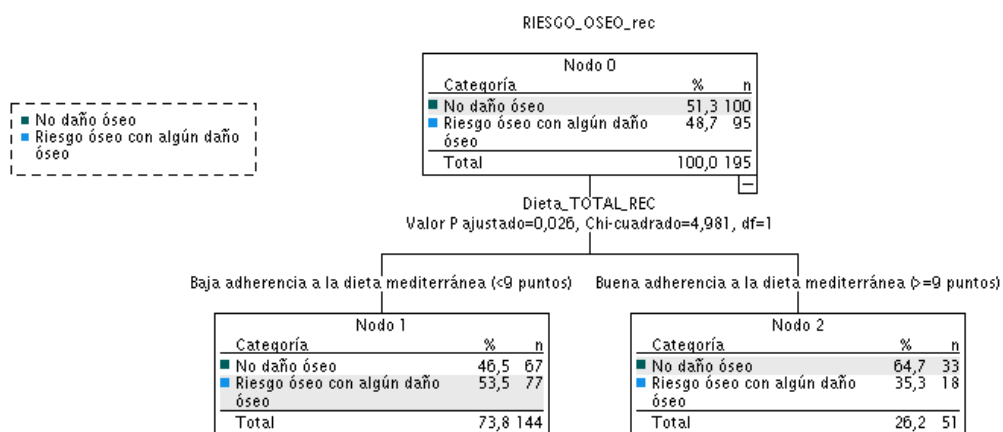
Del total de pacientes (n=195), el 73.8% de ellos presentaron baja adherencia a la dieta mediterránea (n=144) y el 26.2% buena adherencia (n=51). Se encontró asociación significativa entre adherencia a la dieta mediterránea y daño óseo en CL ($p=0.021$), observándose menor daño óseo en pacientes con buena adherencia. También la relación fue significativa ($p=0.046$) entre adherencia a la dieta mediterránea y daño óseo en pico CL. En el resto de los casos la relación fue no significativa.

Tabla 29. Relación entre adherencia a la dieta mediterránea y presencia de daño óseo.

		Baja adherencia a la dieta mediterránea (<9 puntos)		Buena adherencia a la dieta mediterránea (>=9 puntos)	
		n	%	n	%
CL	<i>No daño óseo (CL)</i>	103	71,5%	45	88,2%
	<i>Daño óseo (CL)</i>	41	28,5%	6	11,8%
Pico CL	<i>No daño óseo (pico CL)</i>	81	56,3%	37	72,5%
	<i>Daño óseo (pico CL)</i>	63	43,8%	14	27,5%
Cadera	<i>No daño óseo (cadera)</i>	125	86,8%	46	90,2%
	<i>Daño óseo (cadera)</i>	19	13,2%	5	9,8%
Pico cadera	<i>No daño óseo (pico cadera)</i>	113	78,5%	42	82,4%
	<i>Daño óseo (pico cadera)</i>	31	21,5%	9	17,6%
Cuello femoral	<i>No daño óseo (cuello femoral)</i>	100	69,4%	39	76,5%
	<i>Daño óseo (cuello femoral)</i>	44	30,6%	12	23,5%

Como se observa en la siguiente Figura, se estudió la asociación entre tener daño óseo de algún tipo y la adherencia a la dieta mediterránea. Se observó una asociación significativa entre ambas ($p=0.026$). En aquellos pacientes con buena adherencia, el daño óseo fue menor.

Figura 22. Relación entre adherencia a la dieta mediterránea y presencia de daño óseo.



No se encontró asociación significativa entre daño óseo en CL, pico CL, cadera, pico de cadera y cuello femoral con consumo de verduras, frutas, legumbres, pescado y frutos

secos. Hay que comentar que si fueron tentativas de significación la relación entre consumo de frutos secos y daño óseo en pico de cadera ($p=0.053$) y cuello femoral ($p=0.054$). En el caso de pico de cadera, el grupo de pacientes que tomaban "2 o menos a la semana" el 17.8% presentaron daño óseo, mientras que de entre los que consumían "3 veces o más a la semana", el 34.4% presentaban daño óseo. En el caso de cuello femoral, de entre los que consumían "2 veces o menos a la semana", el 25.8% presentaron daño óseo, mientras que el 43.8% de los que consumían frutos secos "3 veces o más" presentaron daño óseo. En ambos casos, mayor consumo de frutos secos se asociaba a daño óseo.

Valores de calcio sérico, fosfato, magnesio y fosfatasa alcalina

Se realizó análisis descriptivo de las variables calcio sérico, magnesio, fosfato y fosfatasa alcalina según grupos de daño óseo y severidad de hiperprolactinemia. Se analizaron las diferencias entre pacientes con PRL normal e HPRL en aquellos que presentaron daño óseo en CL, pico de CL, cadera, pico de cadera y cuello femoral. No se encontraron diferencias significativas en ninguna de estas variables.

Diabetes mellitus

En primer lugar, se analizó si la diabetes se asociaba a la presencia de daño óseo, pero en todos los casos no se encontró evidencia significativa de relación.

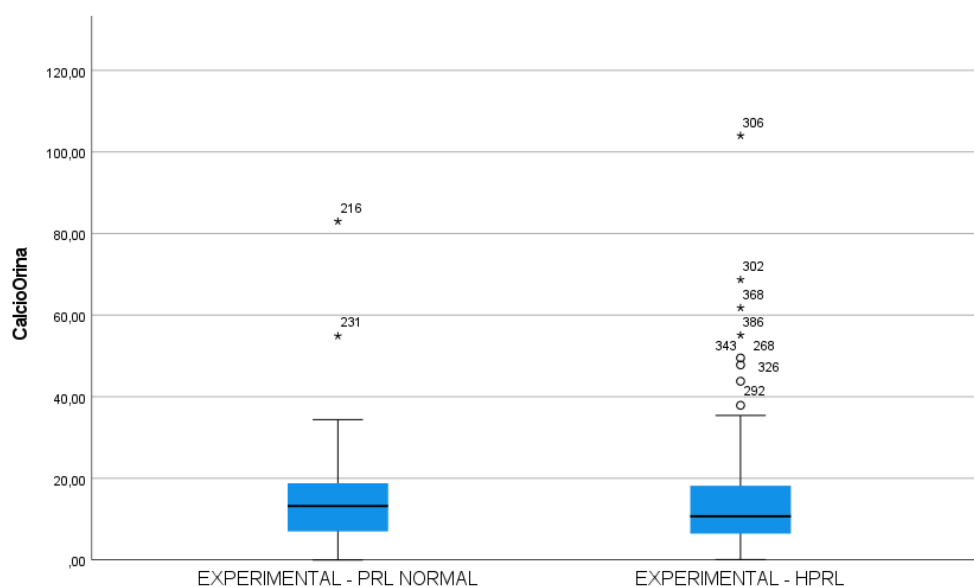
Tabla 30. Frecuencia de diabetes y daño óseo.

		Diabetes			
		No		Sí	
		n	%	n	%
CL	<i>Ausencia de daño óseo</i>	120	81,1%	28	18,9%
	<i>Daño óseo</i>	41	87,2%	6	12,8%
Pico de CL	<i>Ausencia de daño óseo</i>	202	84,2%	38	15,8%
	<i>Daño óseo</i>	119	88,1%	16	11,9%
Cadera	<i>Ausencia de daño óseo</i>	287	84,7%	52	15,3%
	<i>Daño óseo</i>	34	94,4%	2	5,6%
Pico de cadera	<i>Ausencia de daño óseo</i>	251	84,2%	47	15,8%
	<i>Daño óseo</i>	70	90,9%	7	9,1%
Cuello femoral	<i>Ausencia de daño óseo</i>	232	85,0%	41	15,0%
	<i>Daño óseo</i>	89	87,3%	13	12,7%

Nivel de creatinina, calcio en orina e índice calcio/creatinina

No se encontraron evidencias de que el grupo PRL normal tuviera mayores valores de creatinina ($p=0.147$), ni más altos en calcio en orina ($p=0.207$) ni en el índice calcio/creatinina ($p=0.844$).

Figura 23. Calcio excretado en orina en los grupos de PRO.



Alteración hormonal

Se encontraron diferencias entre los pacientes con daño óseo en pico de CL y sin daño óseo en pico de CL significativas en hormona paratiroidea (PTHi) ($p=0.046$) y testosterona ($p=0.0019$) entre el grupo de daño óseo en pico de CL y el grupo sin daño óseo en pico de CL, mayor en daño óseo.

Para la PRO se encontraron diferencias significativas ($p=0.017$) entre el grupo de daño óseo en cadera y grupo sin daño óseo en cadera.

En pico de cadera:

- Altamente significativas en FSH ($p=0.001$), con valores más altos en daño óseo.
- Altamente significativas en LH ($p=0.004$), con valores más altos en el grupo de daño óseo.
- Significativas en PTHi ($p=0.029$), también con valores más altos en daño óseo.
- Significativas en testosterona ($p=0.026$), también con valores más altos en daño óseo.

Por último, entre pacientes con daño óseo en cuello femoral y sin daño óseo en cuello femoral, se encontraron diferencias significativas en LH ($p=0.045$) y testosterona ($p=0.0033$), en PTHi ($p=0.032$) y altamente significativas en FSH ($p=0.009$), todas ellas con valores más altos en el grupo con daño óseo.

El resto de las diferencias no fueron significativas estadísticamente.

Actividad física y sedentarismo

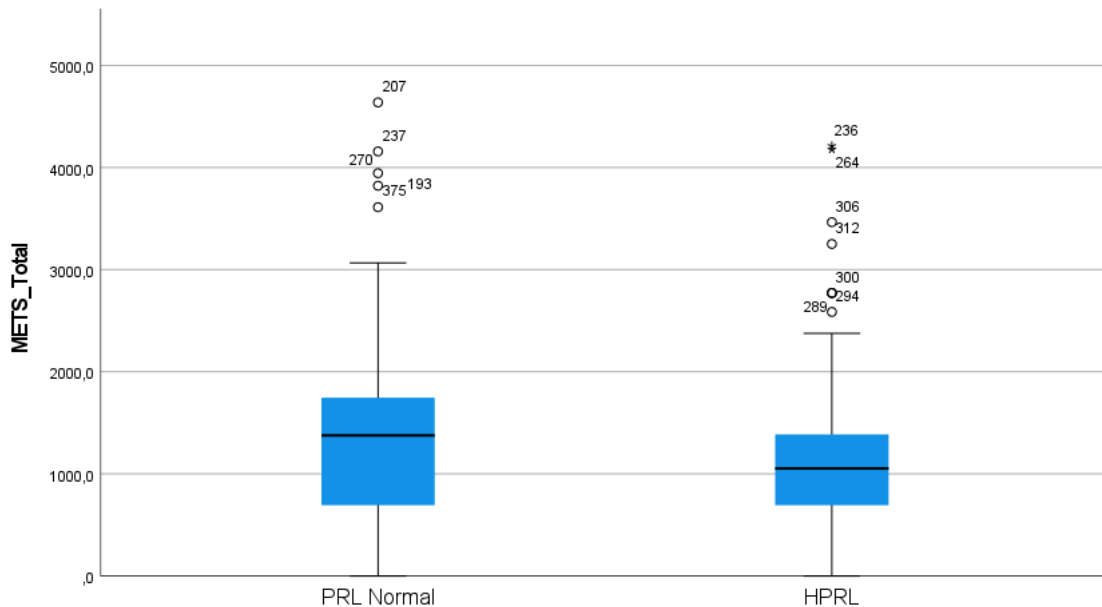
Las diferencias en los METS totales resultaron no significativas según los niveles de osteoporosis y según niveles de HPRL en pacientes.

Tabla 31. Distribución del gasto energético (en MET-minutos/semana) según niveles de osteoporosis y niveles de HPRL.

		Mets Totales				P-Valor
		\bar{x}	sd	Me	RI	
Muestra Global		1302,65	906,70	1155	933	
HPRL	<i>PRL Normal</i>	1382,24	992,63	1116,75	1053	0,680
	<i>HPRL</i>	1276,92	878,76	1155	917	

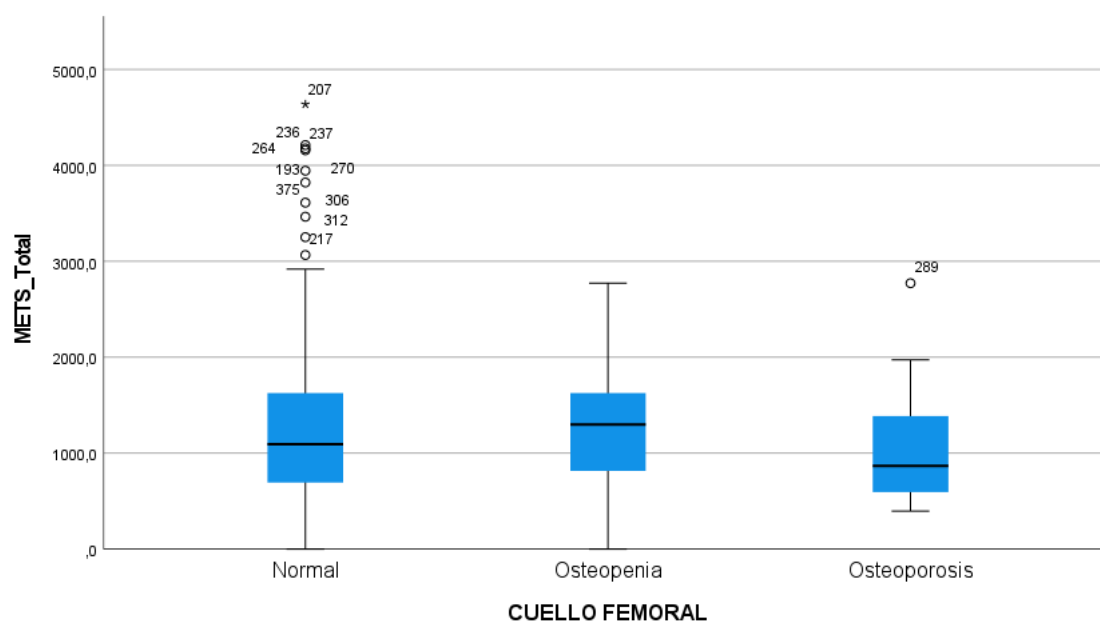
A nivel descriptivo, no se observa que los METS de las personas con mayor grado de HPRL sean menores; esto es, menor actividad física.

Figura 24. METS totales en los grupos de PRO.



Según niveles de riesgo óseo, se observa que aquellas personas con osteoporosis en CL y pico CL presentan valores más altos de METS, mientras que aquellas con osteoporosis en cuello femoral presentan valores más bajos, aunque las diferencias resultaron no significativas.

Figura 25. Mets totales en los grupos de PRO relacionados con la presencia de daño óseo en pico de masa ósea en cuello femoral.



En cuanto al nivel de actividad física, obtenido a partir de la clasificación final realizada en el IPAQ, en la muestra global (n=195) se observó que un 21.5% de los pacientes presentaron un nivel bajo o inactivo (n=42), un 73.3% nivel moderado (n=143) y un 5.1% nivel alto (n=10). En cuanto al nivel de actividad física según niveles de HPRL no se encontró evidencia de una relación estadísticamente significativa entre ambos factores (p=0.283).

En cuanto a la posible relación entre nivel de actividad (bajo/inactivo vs moderado/alto) y daño óseo en CL, pico CL, cadera, pico cadera y cuello femoral, no se encontró relación significativa en ninguno de los casos.

En la cuantificación del nivel de sedentarismo (considerado a partir de las 6h diarias), obtenido a partir de la clasificación final realizada en el IPAQ, en la muestra global (n=195), un 44.6% de los pacientes no presentaron conducta sedentaria (<6h/día), frente al 55.4% que presentaron una conducta sedentaria (6 o más h/día). No se encontró asociación significativa en ningún caso.

Menopausia

Se analizó únicamente el conjunto de mujeres de la muestra (n=178). De ellas, 91 mujeres eran del grupo control y 87 del grupo de pacientes. Además, el 63.7% del grupo control (n=58) y el 18.6% del grupo experimental (n=16) tenían menopausia.

El análisis se llevó a cabo estudiando la existencia de posibles diferencias por un lado en niveles de riesgo óseo (normal, osteopenia, osteoporosis) (Tabla 32), presencia de daño óseo (sí, no) (Tabla 32), y cantidad (numérica) de masa ósea (Tabla 33) según presencia o no de menopausia.

No se observó ninguna asociación significativa entre presencia de menopausia y daño óseo en ningún caso ($p>0.05$). Resaltar que, a nivel descriptivo de casos, en pico cadera y pico CL se observó un mayor porcentaje de afectación ósea en las mujeres con menopausia.

Tabla 32. Frecuencia de casos según niveles de riesgo óseo y presencia de daño óseo en mujeres sin y con menopausia.

		Menopausia			
		No		Sí	
		n	%	n	%
CL (niveles)	<i>Normal</i>	59	84,3%	13	81,3%
	<i>Osteopenia</i>	11	15,7%	3	18,8%
	<i>Osteoporosis</i>	0	0,0%	0	0,0%
CL (daño)	<i>Ausencia de daño óseo</i>	59	84,3%	13	81,3%
	<i>Daño óseo</i>	11	15,7%	3	18,8%
Pico CL (niveles)	<i>Normal</i>	70	68,0%	40	54,1%
	<i>Osteopenia</i>	24	23,3%	25	33,8%
	<i>Osteoporosis</i>	9	8,7%	9	12,2%
Pico CL (daño)	<i>Ausencia de daño óseo</i>	70	68,0%	40	54,1%
	<i>Daño óseo</i>	33	32,0%	34	45,9%
Cadera (niveles)	<i>Normal</i>	93	90,3%	66	89,2%
	<i>Osteopenia</i>	10	9,7%	7	9,5%
	<i>Osteoporosis</i>	0	0,0%	1	1,4%
Cadera (daño)	<i>Ausencia de daño óseo</i>	93	90,3%	66	89,2%
	<i>Daño óseo</i>	10	9,7%	8	10,8%
Pico cadera (niveles)	<i>Normal</i>	85	82,5%	52	70,3%
	<i>Osteopenia</i>	16	15,5%	20	27,0%
	<i>Osteoporosis</i>	2	1,9%	2	2,7%
Pico cadera (daño)	<i>Ausencia de daño óseo</i>	85	82,5%	52	70,3%
	<i>Daño óseo</i>	18	17,5%	22	29,7%
Cuello femoral (niveles)	<i>Normal</i>	79	76,7%	50	67,6%
	<i>Osteopenia</i>	20	19,4%	15	20,3%
	<i>Osteoporosis</i>	4	3,9%	9	12,2%
Cuello femoral (daño)	<i>Ausencia de daño óseo</i>	79	76,7%	50	67,6%
	<i>Daño óseo</i>	24	23,3%	24	32,4%

Analizando de manera cuantitativa la masa mineral ósea, se observaron diferencias altamente significativas en pico Cadera ($p=0.004$) (Figura 26) y cuello femoral ($p=0.009$) (Figura 27), en ambos casos con valores en general más bajos y con menor dispersión para el grupo de mujeres con menopausia, y significativas en pico CL ($p=0.010$) (Figura 28), con valores más bajos en distribución central y menor dispersión.

Tabla 33. Análisis descriptivo de la masa mineral ósea en CL, pico de CL, cadera, pico de cadera y cuello femoral en mujeres sin y con menopausia.

	Menopausia												P-Valor
	No						Sí						
	\bar{x}	sd	Me	P75	P25	RI	\bar{x}	sd	Me	P 75	P25	RI	
CL	0.2	1.4	0.0	0.9	-0.8	1.7	0.0	1.1	-0.2	0.5	-0.5	1.0	ns
Pico CL	-0.5	1.4	-0.6	0.5	-1.5	2	-1.1	1.1	-1.0	-0.5	-1.5	1.0	0.010
Cadera	0.2	1.0	0.3	0.8	-0.4	1.2	0.1	1.0	0.2	0.8	-0.5	1.3	ns
Pico cadera	-0.2	1.1	-0.2	0.6	-0.9	1.5	-0.6	1.0	-0.6	-0.2	-1.1	0.9	0.004
Cuello femoral	-0.39	1.12	-0.60	0.40	-1.00	1.4	-0.91	1.08	-0.80	-0.20	-1.40	1.2	0.009

Figura 26. Masa mineral ósea en pico cadera en mujeres sin menopausia y con menopausia.

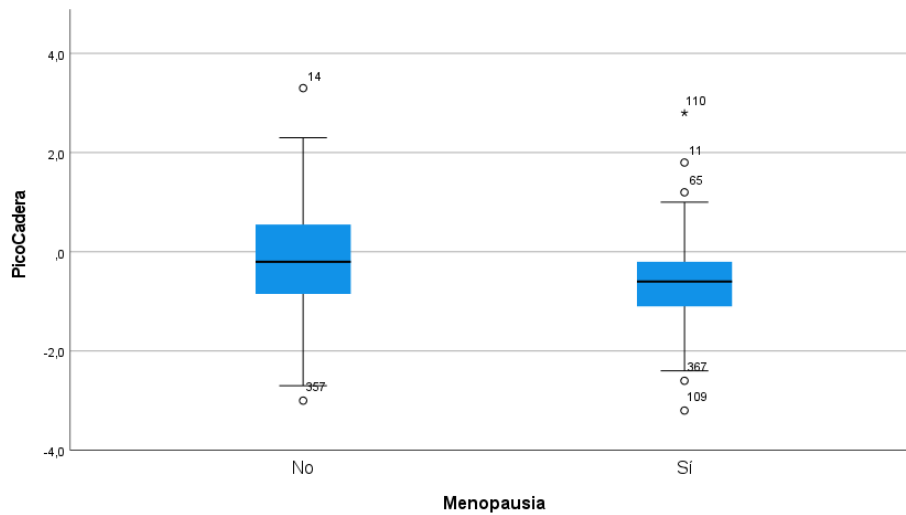


Figura 27. Masa mineral ósea en cuello femoral en mujeres sin menopausia y con menopausia.

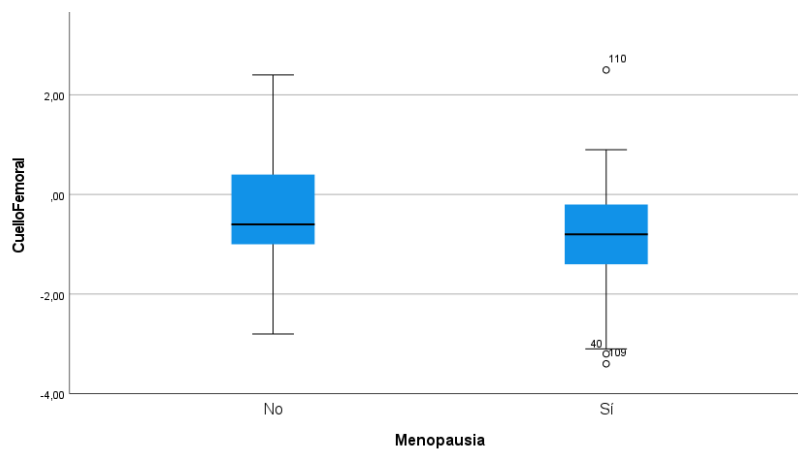
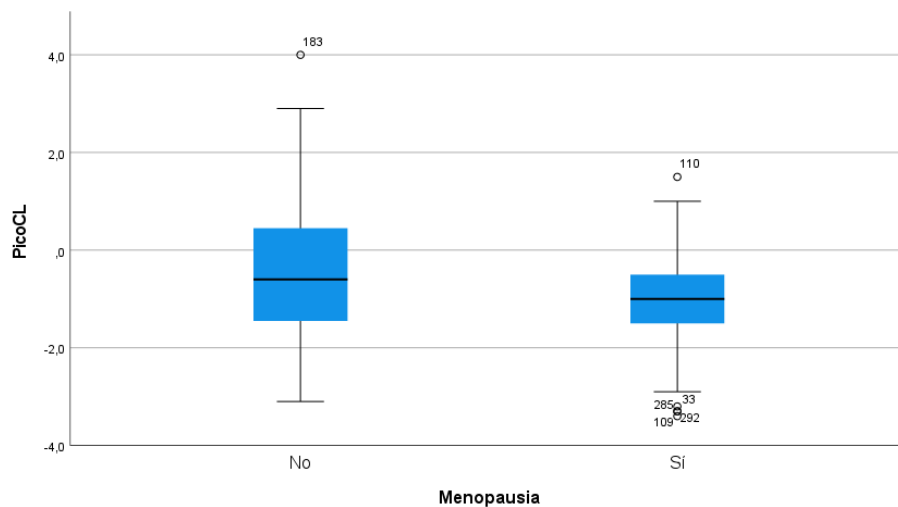


Figura 28. Masa mineral ósea en Pico de CL en mujeres sin menopausia y con menopausia.



Para establecer la relación con la HPRL del grupo de mujeres de la muestra (n=177), se analizó al grupo de mujeres menopáusicas (41.8%, n=74). En la **¡Error! No se encuentra el origen de la referencia.** se muestra el análisis de la posible relación entre el riesgo óseo de las mujeres con PRO normal comparadas a las mujeres con PRO alta (se consideró esta clasificación de HPRL debido al tamaño muestral). En el grupo de mujeres con menopausia, se estudió la relación entre presencia de daño óseo (ausencia de daño óseo contra daño óseo) con los niveles de PRO (PRL normal/HPRL). Aunque no se observó significación estadística en ninguno de los casos (puede deberse al bajo tamaño muestral) si se obtiene en todos los casos que las mujeres con HPRL tienen más afectación ósea que las mujeres con PRL normal.

De esta manera, en el grupo de mujeres con HPRL el porcentaje de casos con daño óseo es mayor al 20% (Figura 29), y superior al porcentaje de casos con daño óseo en mujeres menopáusicas con PRL normal. Algo similar ocurre en pico de CL (Figura 30), donde el porcentaje de pacientes con daño óseo fue superior al de pacientes sin daño óseo en el grupo de pacientes con HPRL.

Figura 29. Porcentaje de casos sin y con daño óseo en CL según niveles de PRO.

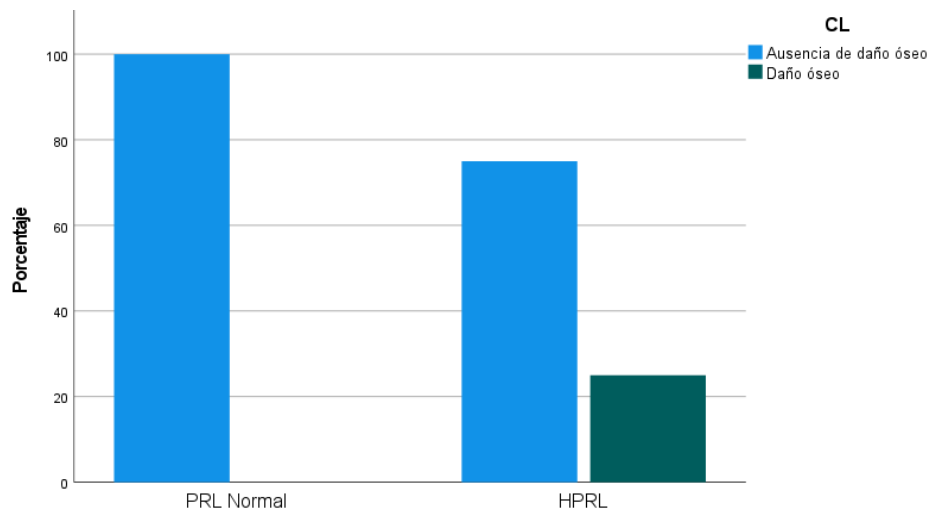
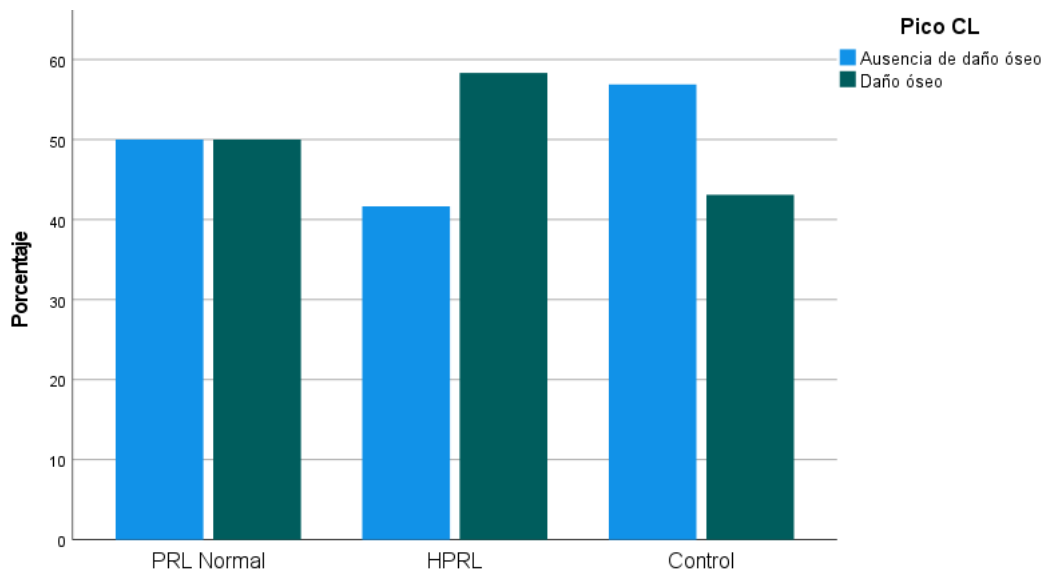


Figura 30. Porcentaje de casos sin y con daño óseo en pico de CL según niveles de PRO.



Analizando los niveles cuantitativos de masa ósea de mujeres en relación con los grupos de PRO, se observan menores valores de densidad ósea en grupos con HPRL en las siguientes figuras (Figuras 31 y 32). Las pacientes mujeres controles también muestran valores más bajos de masa ósea que las pacientes con PRL normal. Las diferencias en masas óseas fueron entre controles, PRL e HPRL significativas en cadera ($p=0.034$) y altamente significativas en pico de cadera ($p=0.005$) y cuello femoral ($p=0.003$).

Además, se cuantificaron diferencias significativas en la masa ósea entre pacientes con PRL Normal e HPRL en pico de cadera ($p=0.026$) y en cuello femoral ($p=0.014$). En todos los casos, la masa ósea fue menor en el grupo de pacientes con HPRL.

Figura 31. Masa mineral ósea en pico de CL según grado de severidad de HPRL.

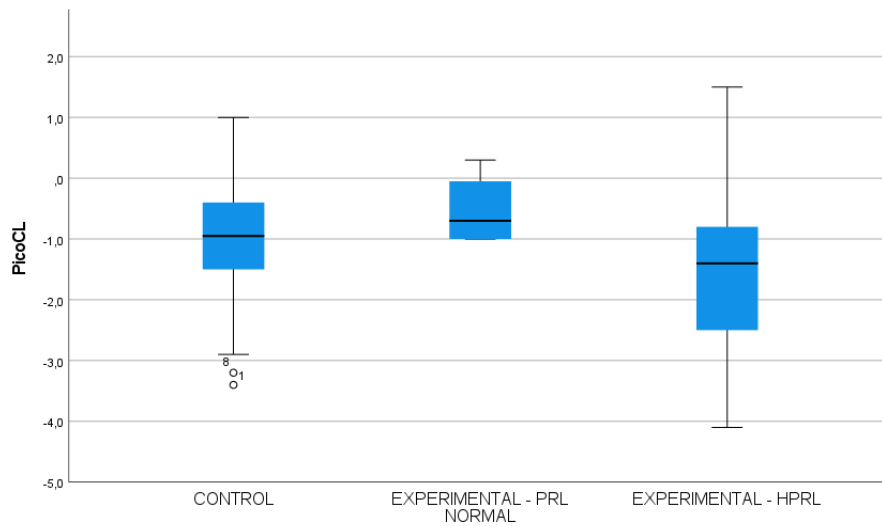
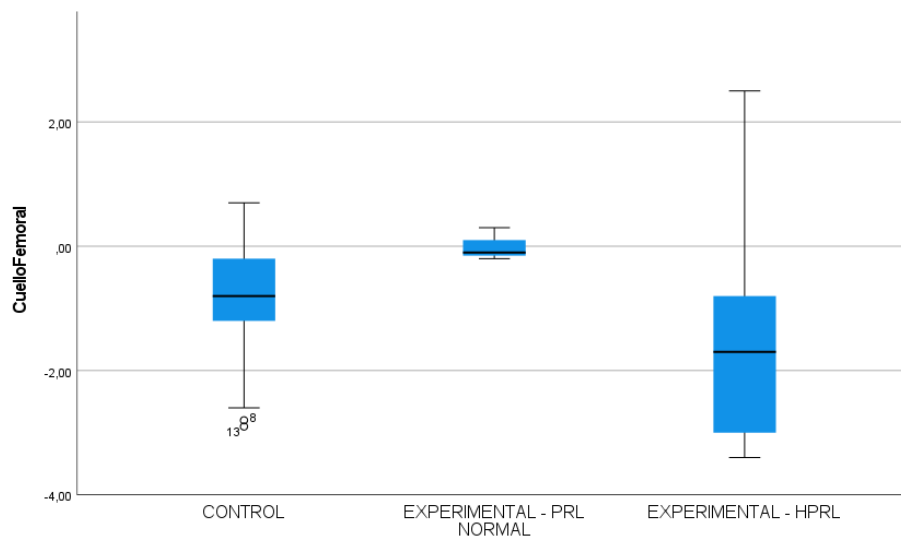


Figura 32. Masa mineral ósea en cuello femoral según grado de severidad de HPRL.



Por último, se evaluó si la presencia de amenorrea influía de forma negativa sobre la masa mineral ósea. No se

encontraron diferencias significativas según la prueba no paramétrica U Mann-Whitney en la densidad de la masa ósea, ni en los niveles de afectación ósea según presencia/ausencia de amenorrea.

Análisis de la densidad mineral ósea. Prevalencia de osteopenia y osteoporosis y su relación con la hiperprolactinemia.

Se analizaron las diferencias de densidad de masa ósea entre los tres grupos considerados: controles, HPRL y PRO normal. Se encontraron diferencias altamente significativas entre ellos en CL, pico de CL y pico de cadera ($p < 0.001$), cuello femoral ($p = 0.001$) y significativas en cadera ($p = 0.041$). En todos los casos se encontraron valores más bajos de densidad de masa ósea en el grupo experimental con HPRL.

Figura 33. Densidad de masa ósea según grupos analizados en CL.

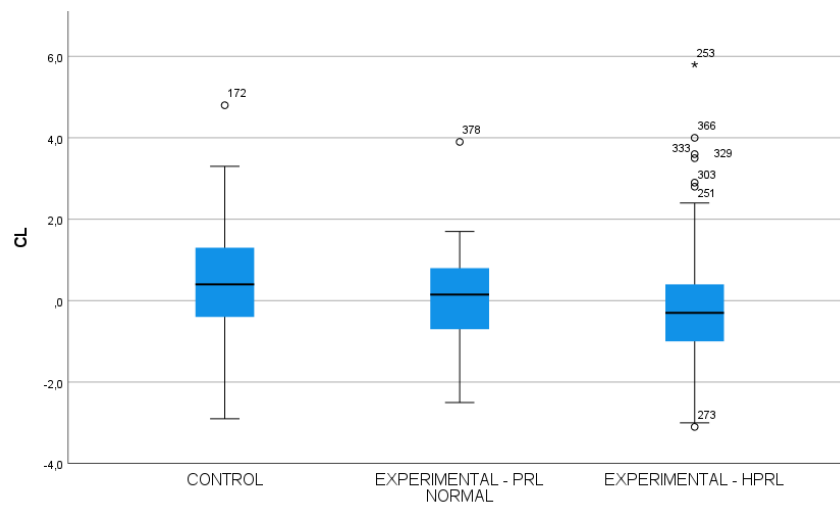


Figura 34. Densidad de masa ósea según grupos analizados en pico de CL.

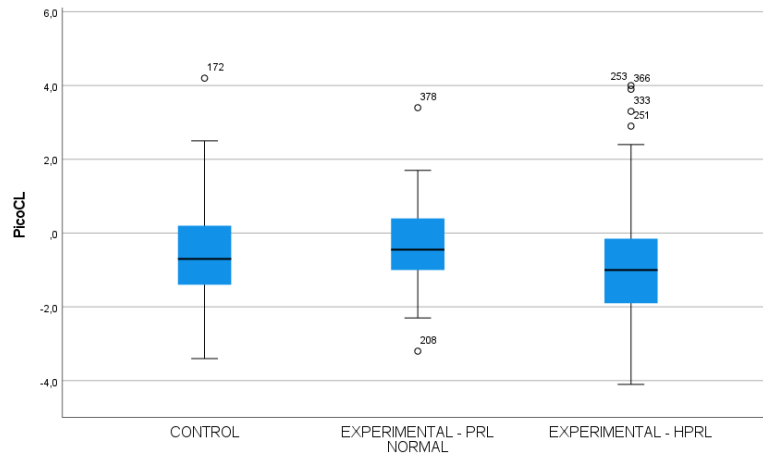


Figura 35. Densidad de masa ósea según grupos analizados en cadera.

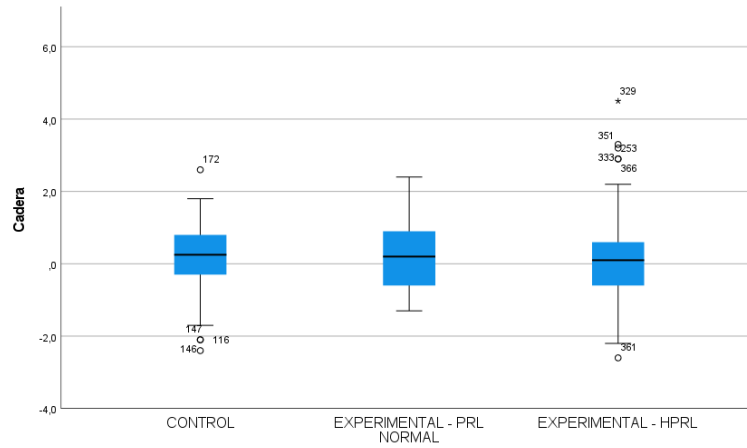


Figura 36. Densidad de masa ósea según grupos analizados en pico de cadera.

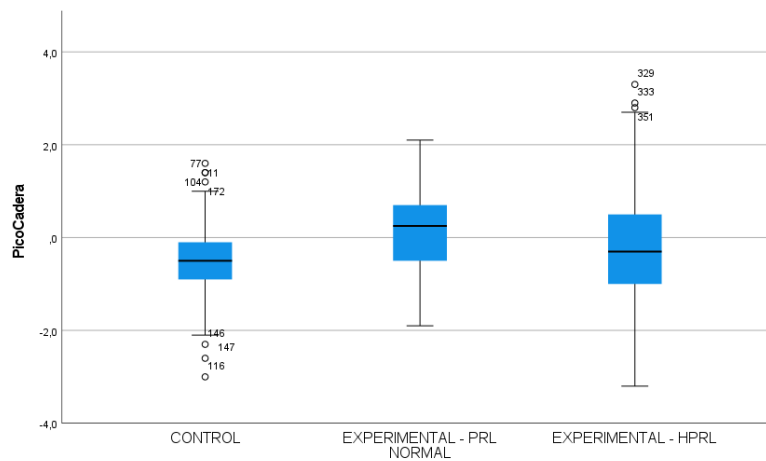
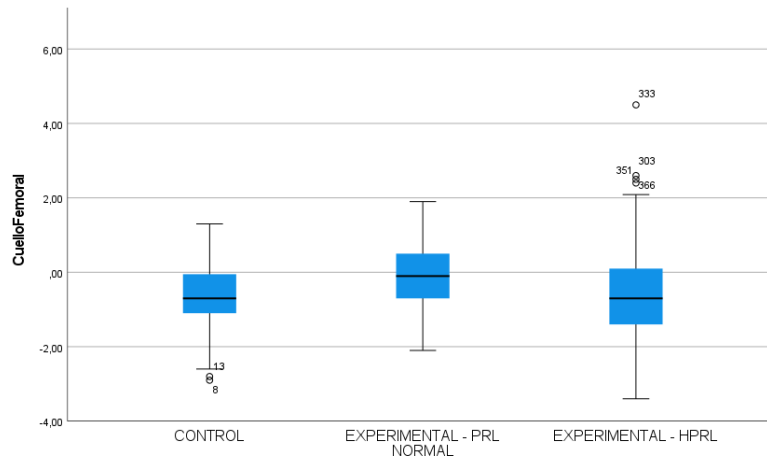


Figura 37. Densidad de masa ósea según grupos analizados en cuello del fémur.



Analizando las diferencias en masa ósea únicamente entre pacientes del grupo experimental con PRL normal (n=100) e HPRL (n=95), las diferencias fueron significativas en CL ($p=0.041$) y altamente significativas en pico de CL ($p<0.001$). No se encontraron diferencias significativas en masa ósea en cadera ($p=0.152$). En el caso de masa ósea en pico de cadera, las diferencias fueron significativas entre ambos grupos ($p=0.018$), y altamente significativas en cuello femoral ($p=0.007$).

Figura 38. Densidad de masa ósea según grupos de la muestra experimental en CL.

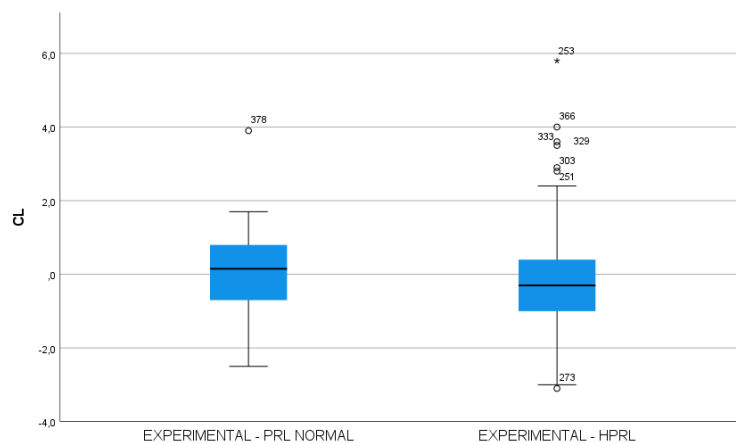


Figura 39. Densidad de masa ósea según grupos de la muestra experimental en pico de CL.

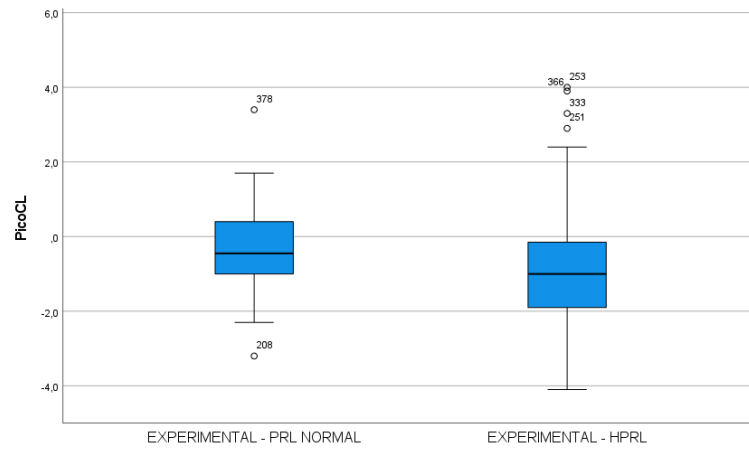


Figura 40. Densidad de masa ósea según grupos de la muestra experimental en cadera.

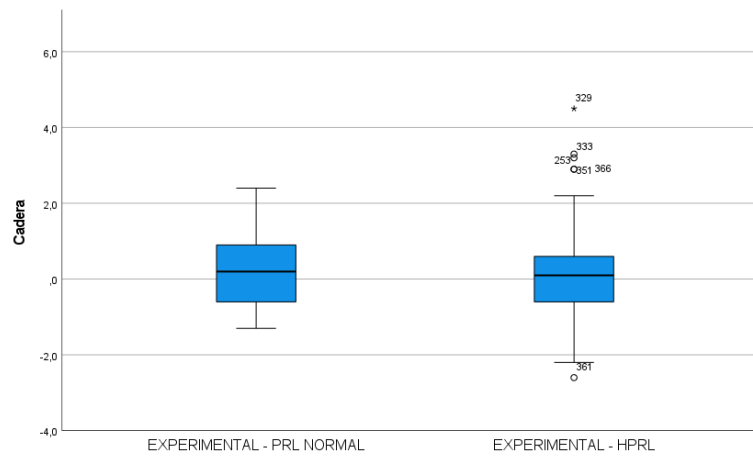


Figura 41. Densidad de masa ósea según grupos de la muestra experimental en pico de cadera.

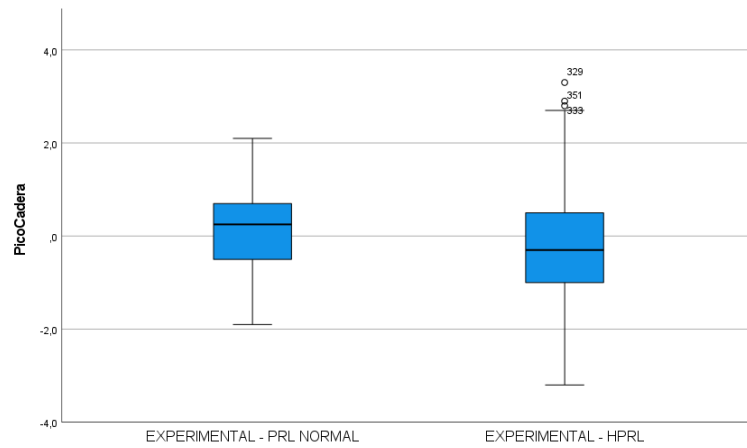
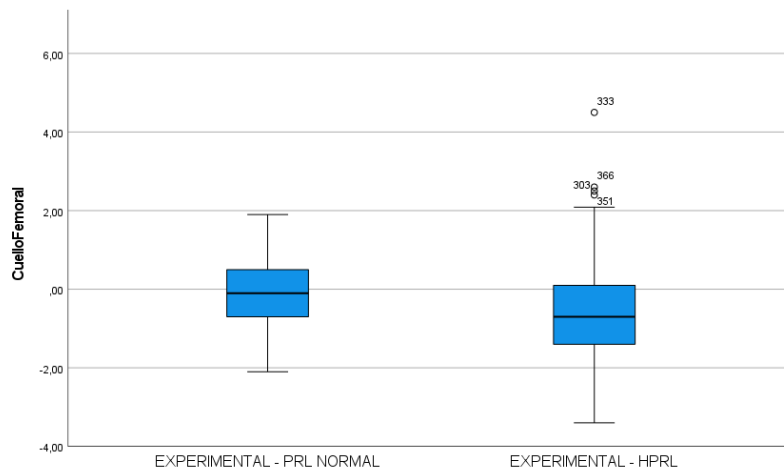


Figura 42. Densidad de masa ósea según grupos de la muestra experimental en cuello femoral.



El número de casos con daño óseo en CL, pico de CL, cadera, pico de cadera y cuello femoral en función del grupo evaluado (control, PRL normal, HPRL), se muestra a continuación (Tabla 34). Se observa mayor afectación en el grupo con HPRL.

Tabla 34. Prevalencia de daño óseo en CL, pico de CL, cadera, pico de cadera y cuello femoral en los diferentes grupos analizados.

		Control		Experimental PRL normal		Experimental HPRL	
		n	%	n	%	N	%
CL	No daño óseo	157	87,2%	85	85,0%	72	75,8%
	Daño óseo	23	12,8%	15	15,0%	23	24,2%
Pico de CL	No daño óseo	122	67,8%	84	84,0%	51	53,7%
	Daño óseo	58	32,2%	16	16,0%	44	46,3%
Cadera	No daño óseo	168	93,3%	94	94,0%	81	85,3%
	Daño óseo	12	6,7%	6	6,0%	14	14,7%
Pico de cadera	No daño óseo	143	79,4%	92	92,0%	72	75,8%
	Daño óseo	37	20,6%	8	8,0%	23	24,2%
Cuello femoral	No daño óseo	134	74,4%	85	85,0%	63	66,3%
	Daño óseo	46	25,6%	15	15,0%	32	33,7%

De forma específica se evaluó la prevalencia de osteoporosis y osteopenia en los grupos evaluados (Tabla 35), obteniendo que la mayor afectación se produce en global en el grupo con HPRL.

Tabla 35. Prevalencia de osteoporosis y osteopenia en CL, pico de CL, cadera, pico de cadera y cuello femoral en los diferentes grupos analizados.

		Control		Experimental PRL normal		Experimental HPRL	
		n	%	n	%	N	%
CL	Osteoporosis	2	1,11%	3	3,0%	3	3,15%
	Osteopenia	21	11,7%	12	12,0%	20	21,0%
Pico de CL	Osteoporosis	13	7,22%	2	2,0%	19	20,0%
	Osteopenia	45	25,0%	14	14,0%	25	26,31%
Cadera	Osteoporosis	0	0,0%	0	0,0%	1	1,05%
	Osteopenia	12	6,66%	6	6,0%	13	13,68%
Pico de cadera	Osteoporosis	2	1,11%	0	0,0%	4	4,21%
	Osteopenia	35	19,44%	8	8,0%	19	20,0%
Cuello femoral	Osteoporosis	5	2,78%	0	0,0%	12	12,63%
	Osteopenia	41	22,78%	15	15,0%	20	21,0%

A continuación, se representan gráficamente la prevalencia de osteoporosis y osteopenia para cada uno de los parámetros evaluados en la densitometría ósea,

estratificándolos por grupos. Se vuelve a observar que la mayor afectación se produce asociada a la HPRL (Figura 43, Figura 44, Figura 45, Figura 46 y Figura 47).

Figura 43. Prevalencia de osteoporosis y osteopenia en CL en los diferentes grupos analizados.

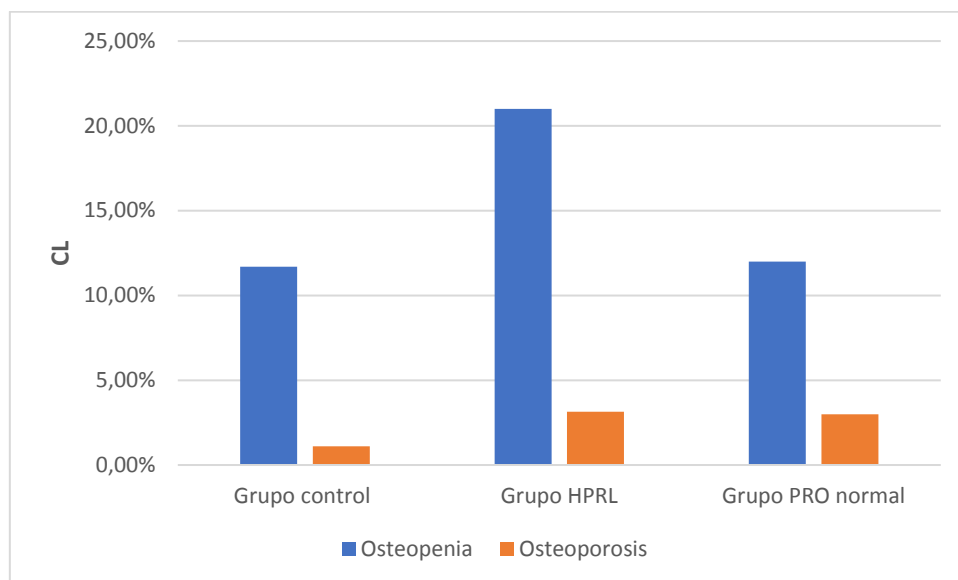


Figura 44. Prevalencia de osteoporosis y osteopenia en pico de CL en los diferentes grupos analizados.

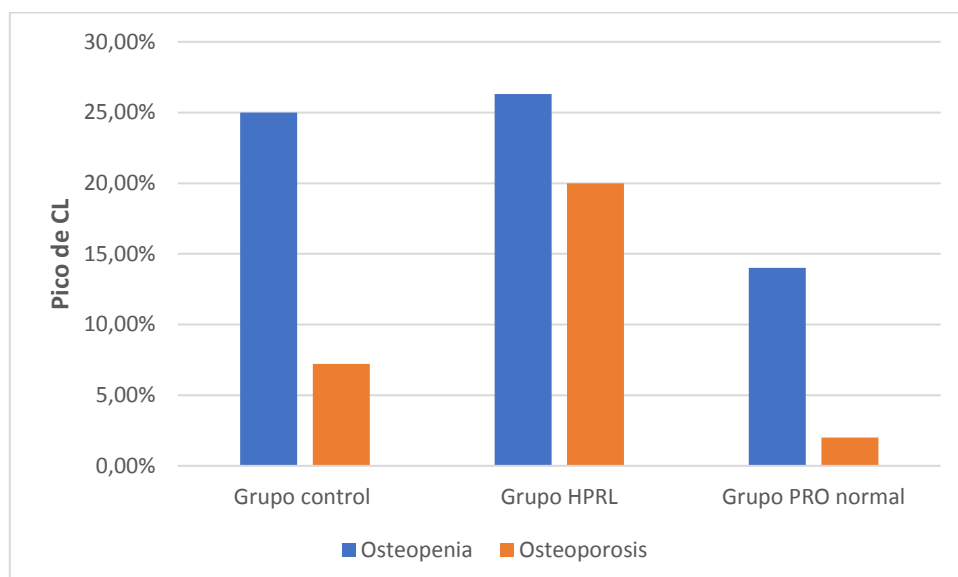


Figura 45. Prevalencia de osteoporosis y osteopenia en cadera en los diferentes grupos analizados.

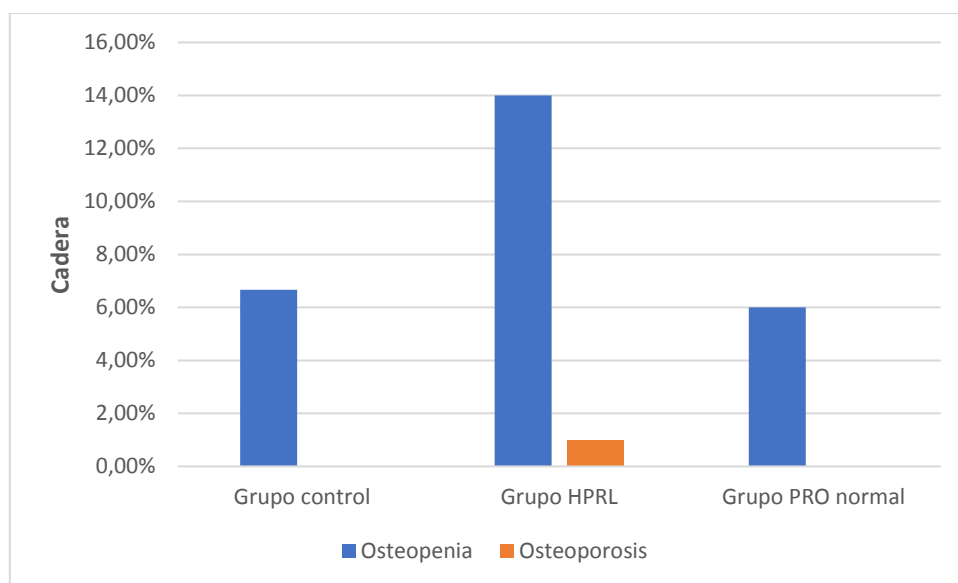


Figura 46. Prevalencia de osteoporosis y osteopenia en pico de cadera en los diferentes grupos analizados.

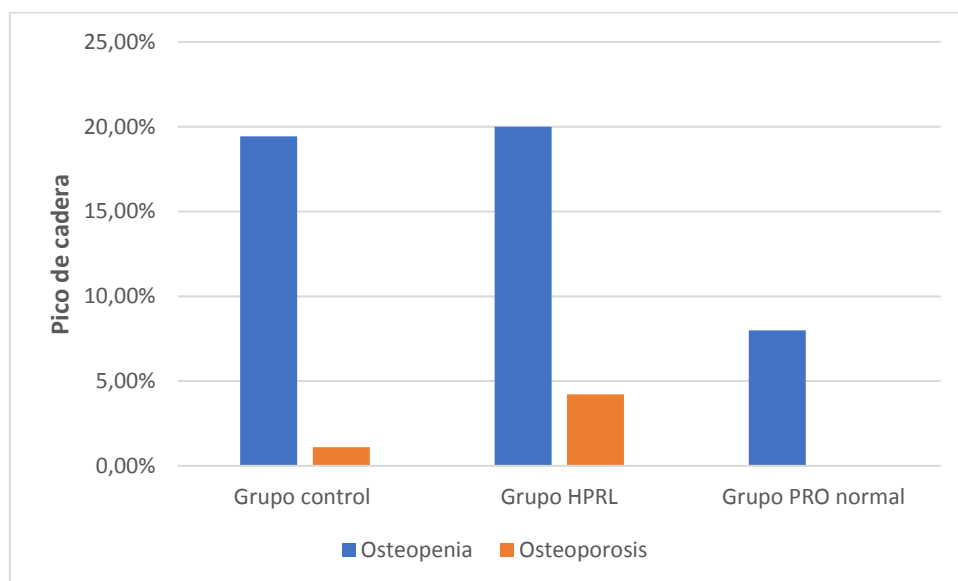
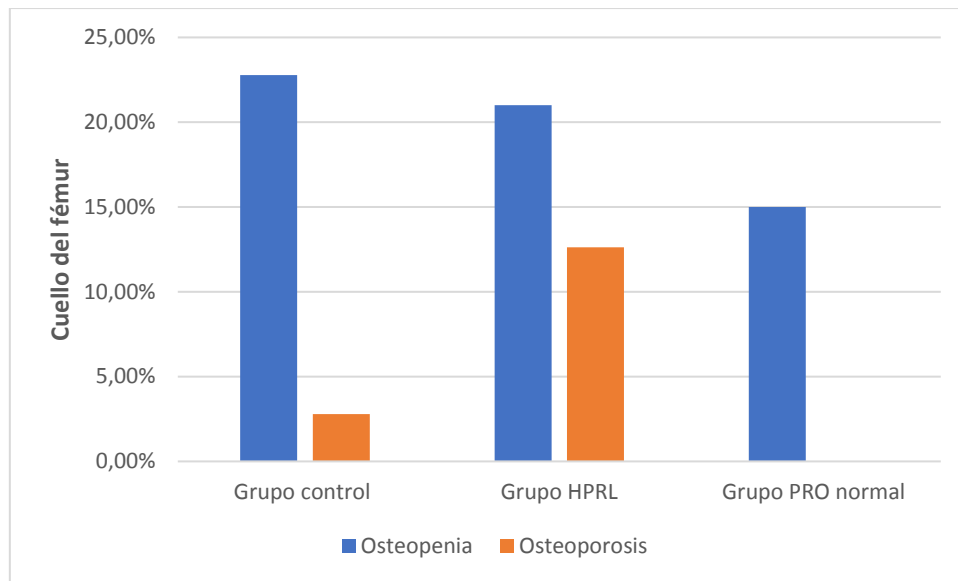


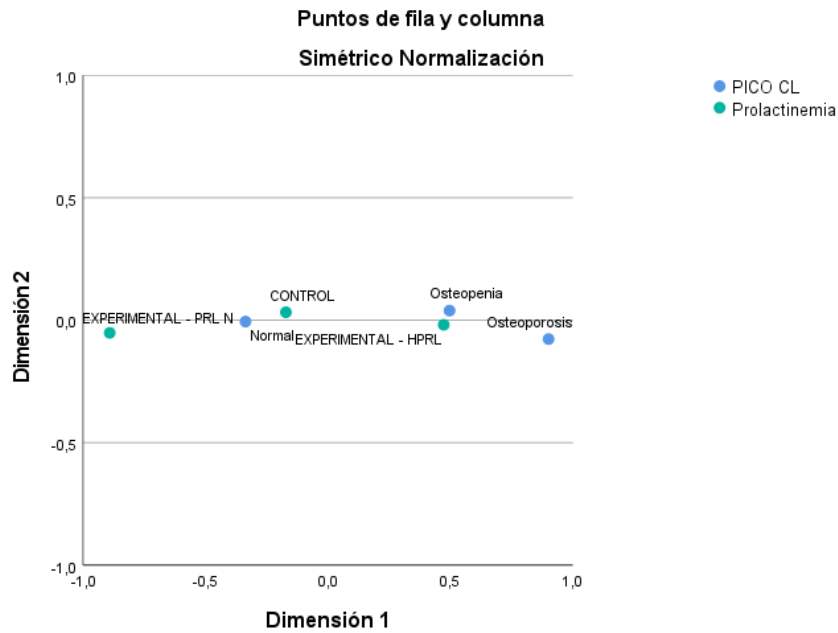
Figura 47. Prevalencia de osteoporosis y osteopenia en cuello del fémur en los diferentes grupos analizados.



Además, al estudiar la asociación entre grados de severidad de daño óseo (normal, osteopenia y osteoporosis) con la presencia de hiperprolactinemia (Control, PRL normal, HPR), se encontró una asociación altamente significativa ($p=0.001$) en pico de CL.

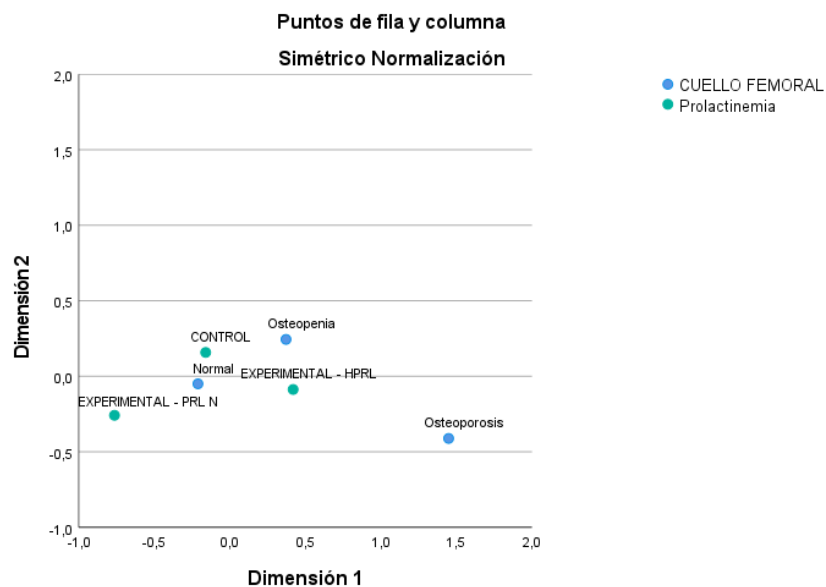
La representación de ambas variables en un espacio de menor dimensión se realizó con el Análisis Factorial de Correspondencias mediante el modelo simétrico y se muestra a continuación. En esta figura se evidencia una asociación entre osteoporosis, osteopenia y HPRL, y entre PRL normal y controles con pico de CL normal, sin daño óseo (Figura 48).

Figura 48. Representación de la asociación entre daño óseo e HPRL en pico de CL.



Una situación similar se observó en el caso de daño óseo en cuello femoral y prolactinemia ($p=0.028$) (Figura 49). En el resto de los casos no fue significativo, excepto en la cadera ($p=0.049$).

Figura 49. Representación de la asociación entre daño óseo e HPRL en cuello femoral.



En el análisis de prevalencia de daño óseo para el grupo experimental según el sexo se encontraron diferencias entre hombres y mujeres en cuello femoral ($p=0.049$). En este caso se puede apreciar una tendencia diferente en osteopenia/osteoporosis, ya que dentro del grupo masculino el porcentaje de casos con osteopenia es mayor, pero en el caso de mujeres, es mayor el porcentaje de casos con osteoporosis.

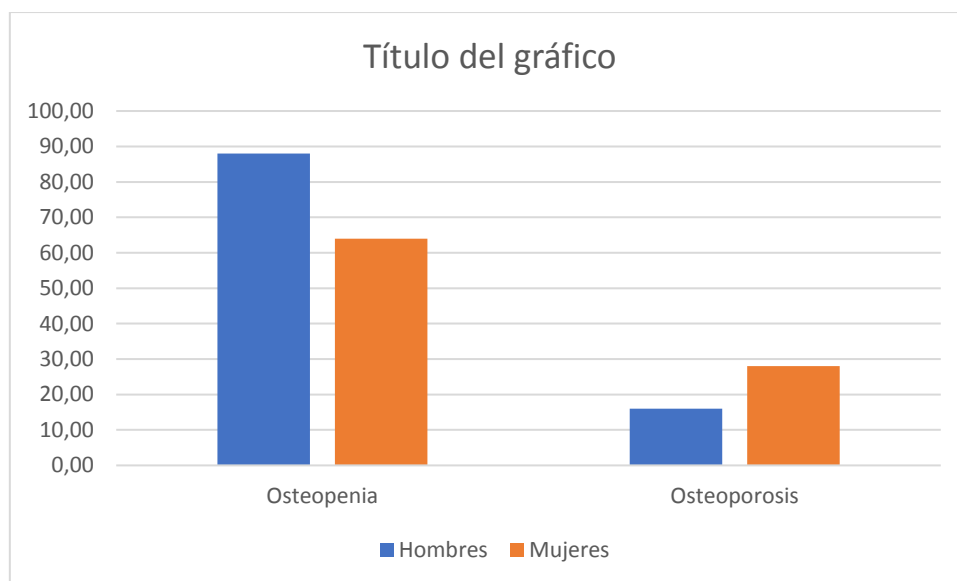
En el caso de osteoporosis en pico de cadera, el 100% de los casos son mujeres. En el caso de osteoporosis en CL, la tendencia se invierte, ya que el 83,3% de los casos con osteoporosis son hombres.

Tabla 36. Prevalencia de osteoporosis y osteopenia según el sexo en el grupo experimental.

		Masculino		Femenino	
		n	%	n	%
CL	<i>Normal</i>	81	75,0%	76	87,3%
	<i>Osteopenia</i>	22	20,3%	10	11,5%
	<i>Osteoporosis</i>	5	4,63%	1	1,2%
Pico de CL	<i>Normal</i>	78	72,2%	57	65,5%
	<i>Osteopenia</i>	21	19,5%	18	20,7%
	<i>Osteoporosis</i>	9	8,3%	12	13,8%
Cadera	<i>Normal</i>	102	94,5%	73	83,9%
	<i>Osteopenia</i>	6	5,5%	13	14,9%
	<i>Osteoporosis</i>	0	0,0%	1	1,2%
Pico de cadera	<i>Normal</i>	92	85,2%	72	82,8%
	<i>Osteopenia</i>	16	14,8%	11	12,6%
	<i>Osteoporosis</i>	0	0,0%	4	4,6%
Cuello femoral	<i>Normal</i>	83	76,8%	65	74,7%
	<i>Osteopenia</i>	23	21,3%	12	13,8%
	<i>Osteoporosis</i>	2	1,9%	10	11,5%

El número total de casos de osteoporosis en el grupo experimental fue de 28 mujeres y 16 hombres. La osteopenia se estableció en mayor medida en el sexo masculino ($n=88$) frente a 64 mujeres (Figura 50).

Figura 50. Casos de osteoporosis y osteopenia del grupo experimental según el sexo.



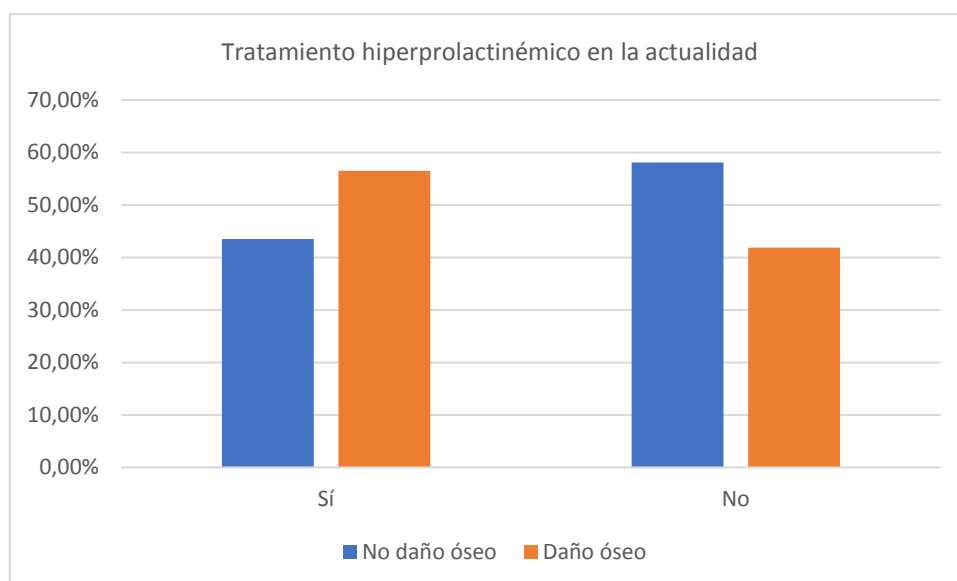
Tipos de antipsicóticos, hiperprolactinemia y daño óseo

El objetivo de este punto era estudiar la asociación entre grados de severidad de daño óseo (normal, osteopenia y osteoporosis) con la intensidad de la hiperprolactinemia. Como ya se ha visto anteriormente, en algunos casos se encontró relación significativa entre ambas patologías. En el caso de pico de CL, la relación fue altamente significativa ($p=0.002$). No se encontró asociación significativa específica en el caso de la CL, cadera, pico de cadera y cuello femoral. Se calculó una nueva variable de riesgo óseo que recogía el total de daño óseo en los pacientes. Así, un paciente sin daño óseo en esta variable representa a un paciente sin daño óseo en CL, pico de CL, cadera, pico de cadera ni cuello femoral. La aparición de algún daño óseo en los lugares mencionados se codificó como un paciente en riesgo óseo con daño óseo.

De los controles, el 58.9% de los pacientes ($n=106$) no presentaron daño óseo y el 41.1% restante ($n=74$) sí estaban en riesgo óseo. En el caso del grupo experimental con PRL normal, el 76% no tenían daño óseo general ($n=76$), y el 24% restante sí. En el caso del grupo experimental con HPRL el 44.2% de los pacientes no presentaron daño óseo global ($n=42$), mientras que el 55.8% sí ($n=53$).

Se encontró una asociación significativa entre tomar un tratamiento HPRL en la actualidad y tener riesgo óseo (combinación de los daños óseos en CL, pico de CL, cadera, pico de cadera, cuello femoral) ($p=0.039$). Se observó que, de los 118 pacientes sin daño óseo, el 58.2% no tomaban tratamiento hiperprolactinémico en la actualidad y el 41.8% sí. En el caso de los 77 pacientes con algún daño óseo la tendencia fue inversa; el 41.9% de pacientes no tomaban tratamiento hiperprolactinémico mientras que el 56.5% sí.

Figura 51. Relación entre la adherencia a un tratamiento hiperprolactinémico en el momento actual y la presencia de daño óseo.



Por otro lado, se examinó la posible asociación entre haber tomado combinación de fármacos en el presente y en el pasado (se consideraron el tratamiento actual y el tratamiento del pasado más reciente) y grados de severidad de daño óseo. Se analizó a la muestra de pacientes que habían recibido tratamiento en el presente y pasado ($n=169$). De estos, el 23.1% tomaban actualmente un tratamiento HPRL y también lo tomaron en el pasado, el 8.9% tomaban actualmente tratamiento HPRL y en el pasado tomaron tratamiento no HPRL, el 57.4% eran pacientes que actualmente estaban tratados con tratamiento no HPRL, pero en el pasado con tratamiento HPRL y el 10.7% restante tomaban tratamiento no HPRL actualmente y también lo tomaron en el pasado (Tabla 37).

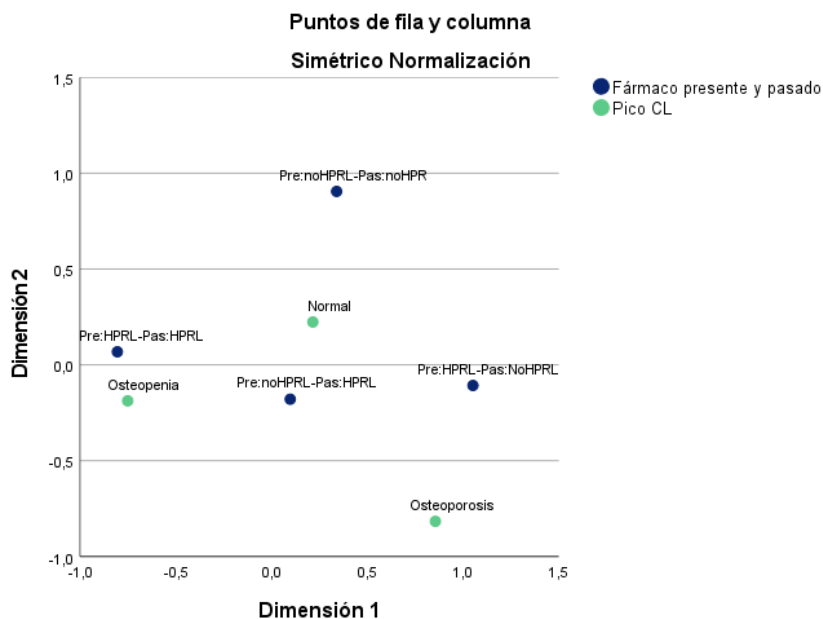
Tabla 37. Relación entre la adherencia a un tratamiento HPRL/no HPRL en el momento actual y en el pasado.

		Fármaco presente y pasado							
		Pre:HPRL-		Pre:HPRL-		Pre:noHPRL-		Pre:noHPRL-	
		Pas:HPRL	Pas:NoHPRL	Pas:HPRL	Pas:HPRL	Pas:HPRL	Pas:noHPRL	Pas:noHPRL	Pas:noHPRL
		n	%	n	%	n	%	n	%
CL	<i>Normal</i>	27	69,2%	12	80,0%	77	79,4%	15	83,3%
	<i>Osteopenia</i>	12	30,8%	1	6,7%	18	18,6%	2	11,1%
	<i>Osteoporosis</i>	0	0,0%	2	13,3%	2	2,1%	1	5,6%
	<i>No daño óseo</i>	27	69,2%	12	80,0%	77	79,4%	15	83,3%
	<i>Daño óseo</i>	12	30,8%	3	20,0%	20	20,6%	3	16,7%
Pico CL	<i>Normal</i>	20	51,3%	11	73,3%	58	59,8%	14	77,8%
	<i>Osteopenia</i>	18	46,2%	1	6,7%	27	27,8%	3	16,7%
	<i>Osteoporosis</i>	1	2,6%	3	20,0%	12	12,4%	1	5,6%
	<i>No daño óseo</i>	20	51,3%	11	73,3%	58	59,8%	14	77,8%
	<i>Daño óseo</i>	19	48,7%	4	26,7%	39	40,2%	4	22,2%
Cadera	<i>Normal</i>	31	79,5%	13	86,7%	88	90,7%	16	88,9%
	<i>Osteopenia</i>	8	20,5%	1	6,7%	9	9,3%	2	11,1%
	<i>Osteoporosis</i>	0	0,0%	1	6,7%	0	0,0%	0	0,0%
	<i>No daño óseo</i>	31	79,5%	13	86,7%	88	90,7%	16	88,9%
	<i>Daño óseo</i>	8	20,5%	2	13,3%	9	9,3%	2	11,1%
Pico cadera	<i>Normal</i>	29	74,4%	11	73,3%	77	79,4%	15	83,3%
	<i>Osteopenia</i>	9	23,1%	4	26,7%	19	19,6%	3	16,7%
	<i>Osteoporosis</i>	1	2,6%	0	0,0%	1	1,0%	0	0,0%
	<i>No daño óseo</i>	29	74,4%	11	73,3%	77	79,4%	15	83,3%
	<i>Daño óseo</i>	10	25,6%	4	26,7%	20	20,6%	3	16,7%
Cuello femoral	<i>Normal</i>	25	64,1%	11	73,3%	69	71,1%	13	72,2%
	<i>Osteopenia</i>	11	28,2%	3	20,0%	23	23,7%	5	27,8%
	<i>Osteoporosis</i>	3	7,7%	1	6,7%	5	5,2%	0	0,0%
	<i>No daño óseo</i>	25	64,1%	11	73,3%	69	71,1%	13	72,2%
	<i>Daño óseo</i>	14	35,9%	4	26,7%	28	28,9%	5	27,8%

En primer lugar, se examinó la asociación entre la toma de estos fármacos con el riesgo óseo en pico de CL. La relación fue significativa ($p=0.031$).

Por medio de la representación en baja dimensión de las categorías de estas variables mediante el modelo simétrico del Análisis Factorial de Correspondencias, se evidenció una asociación entre la toma de tratamiento HPRL en el presente y en el pasado con osteopenia en pico de CL.

Figura 52. ACM para asociación entre toma de tratamiento HPRL y daño óseo en pico de CL.

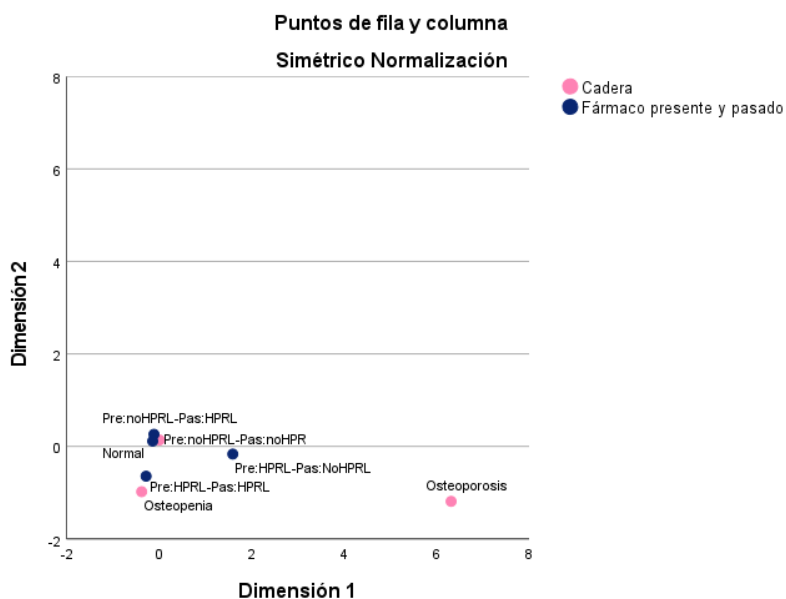


Para la CL la relación fue tentativamente significativa ($p=0.056$) y se evidenció una asociación entre osteoporosis en CL y haber tomado en el presente tratamiento HPRL y en el pasado no HPRL, entre tomar en el presente y en el pasado tratamiento HPRL y tener osteopenia (es decir, parece que la toma en el presente de HPRL está asociada a daño óseo), y no riesgo óseo con tomar tratamiento no HPRL en el presente (se haya tomado tratamiento HPRL en el pasado o no).

La asociación del consumo de estos fármacos con el riesgo óseo en cadera resultó significativa ($p=0.029$), mostrando que puede asociarse la toma de tratamiento HPRL en el presente y en el pasado con osteopenia en cadera y el riesgo óseo normal con la toma de tratamiento no HPRL, se haya consumido en el pasado HPRL o no (Figura 53).

El resto de las variables no fueron relevantes. Es decir, no se encontró asociación significativa con daño óseo en cuello femoral y pico de cadera.

Figura 53. ACM para asociación entre toma de tratamiento HPRL y daño óseo en cadera.



Con respecto al consumo de tratamiento HPRL en algún momento del pasado, aunque en la actualidad se esté tomando fármaco no hiperprolactinémico, y su posible implicación con el riesgo óseo, no se encontró significación estadística. Puede ser debido a que un alto porcentaje de la muestra ha tomado en algún momento tratamiento HPRL.

A continuación, se examinó el efecto de los fármacos más administrados en la muestra de pacientes con el riesgo óseo: risperidona (n=19), paliperidona (n=46), aripiprazol (n=74) y olanzapina (n=30). No se encontró relación significativa, aunque si se observa que de los pacientes que tomaban risperidona, más de la mitad (63.2%) presentaron algún daño óseo. En el caso de aripiprazol el 43.2% presentaron algún daño óseo, aunque hay que tener en cuenta que la inmensa mayoría de estos (92%) tomaron un tratamiento HPRL previamente.

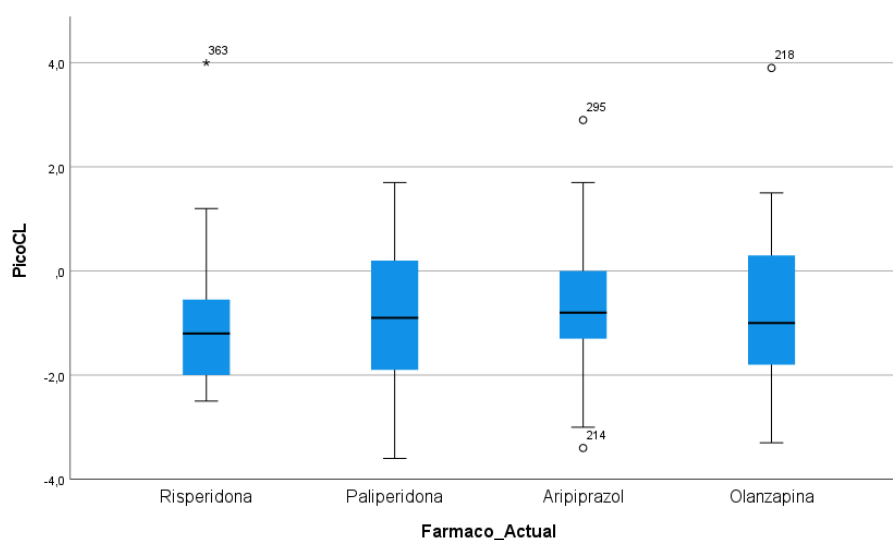
Tabla 38. Frecuencia de casos con/sin daño óseo según tipo de fármaco actual administrado.

		Fármaco actual							
		Risperidona		Paliperidona		Aripiprazol		Olanzapina	
		n	%	n	%	n	%	n	%
Riesgo óseo	<i>No riesgo</i>	7	36,8%	21	45,7%	42	56,8%	14	46,7%
	<i>Riesgo óseo</i>	12	63,2%	25	54,3%	32	43,2%	16	53,3%
	<i>con algún daño óseo</i>								
CL	<i>Normal</i>	11	57,9%	35	76,1%	58	78,4%	23	76,7%
	<i>Osteopenia</i>	8	42,1%	9	19,6%	14	18,9%	5	16,7%
	<i>Osteoporosis</i>	0	0,0%	2	4,3%	2	2,7%	2	6,7%
	<i>No daño óseo</i>	11	57,9%	35	76,1%	58	78,4%	23	76,7%
	<i>Daño óseo</i>	8	42,1%	11	23,9%	16	21,6%	7	23,3%
Pico CL	<i>Normal</i>	9	47,4%	26	56,5%	49	66,2%	15	50,0%
	<i>Osteopenia</i>	8	42,1%	16	34,8%	18	24,3%	11	36,7%
	<i>Osteoporosis</i>	2	10,5%	4	8,7%	7	9,5%	4	13,3%
	<i>No daño óseo</i>	9	47,4%	26	56,5%	49	66,2%	15	50,0%
	<i>Daño óseo</i>	10	52,6%	20	43,5%	25	33,8%	15	50,0%
Cadera	<i>Normal</i>	14	73,7%	38	82,6%	68	91,9%	27	90,0%
	<i>Osteopenia</i>	5	26,3%	7	15,2%	6	8,1%	3	10,0%
	<i>Osteoporosis</i>	0	0,0%	1	2,2%	0	0,0%	0	0,0%
	<i>No daño óseo</i>	14	73,7%	38	82,6%	68	91,9%	27	90,0%
	<i>Daño óseo</i>	5	26,3%	8	17,4%	6	8,1%	3	10,0%
Pico cadera	<i>Normal</i>	14	73,7%	35	76,1%	62	83,8%	21	70,0%
	<i>Osteopenia</i>	4	21,1%	11	23,9%	12	16,2%	8	26,7%
	<i>Osteoporosis</i>	1	5,3%	0	0,0%	0	0,0%	1	3,3%
Cuello femoral	<i>Normal</i>	13	68,4%	33	71,7%	56	75,7%	19	63,3%
	<i>Osteopenia</i>	3	15,8%	11	23,9%	16	21,6%	10	33,3%
	<i>Osteoporosis</i>	3	15,8%	2	4,3%	2	2,7%	1	3,3%
	<i>No daño óseo</i>	13	68,4%	33	71,7%	56	75,7%	19	63,3%
	<i>Daño óseo</i>	6	31,6%	13	28,3%	18	24,3%	11	36,7%

En el análisis de las diferencias de masa ósea en los parámetros obtenidos en la densitometría y la toma de tratamiento APS actual (los cuatro fármacos más consumidos por la muestra) se observó que los resultados fueron no

significativos (Kruskal-Wallis, $p > 0.05$). Las diferencias obtenidas para el pico de CL se muestran en la Figura 54.

Figura 54. Diferencias en la densidad de masa ósea en el pico de CL según tratamiento actual.



Por ello, con el objetivo de encontrar una posible influencia de la farmacología APS a la que cada paciente estaba adherido en el pasado se analizó la toma de fármacos (olanzapina, aripiprazol, paliperidona y risperidona) en algún momento del seguimiento.

En este caso, un 39.8% de la muestra ha tomado olanzapina en algún momento del seguimiento, el 51.6% ha tomado aripiprazol, el 43.9% ha tomado paliperidona y el 52% risperidona. A continuación, se examinó su posible relación con el riesgo óseo (normal, osteopenia, osteoporosis). Se evidenció una asociación significativa entre la toma de risperidona y daño óseo en pico CL ($p=0.013$). Se muestran las siguientes tendencias:

- Aripiprazol y pico de cadera => La toma de aripiprazol se asocia con menos frecuencia de osteopenia/osteoporosis (14.1% vs 27.1%).
- Risperidona y pico de CL => La toma de risperidona se asocia a mayor frecuencia de osteopenia/osteoporosis (47.8% vs 29.2%).
- Risperidona y CL => La toma de risperidona se asocia a mayor frecuencia de osteopenia/osteoporosis (26.1% vs 17.9%).

Tabla 38. Frecuencia de casos con/sin daño óseo según tipo de fármaco administrado en algún momento del seguimiento (presente y pasado).

		Olanzapina		Aripiprazol		Paliperidona		Risperidona									
		No		Sí		No		Sí									
		n	%	n	%	n	%	n	%								
CL	Normal	102	76,7%	70	79,5%	80	74,8%	92	80,7%	95	76,6%	77	79,4%	87	82,1%	85	73,9%
	Osteopenia	28	21,1%	14	15,9%	24	22,4%	18	15,8%	26	21,0%	16	16,5%	12	11,3%	30	26,1%
	Osteoporosis	3	2,3%	4	4,5%	3	2,8%	4	3,5%	3	2,4%	4	4,1%	7	6,6%	0	0,0%
Pico CL	Normal	85	63,9%	50	56,8%	60	56,1%	75	65,8%	80	64,5%	55	56,7%	75	70,8%	60	52,2%
	Osteopenia	37	27,8%	26	29,5%	34	31,8%	29	25,4%	29	23,4%	34	35,1%	21	19,8%	42	36,5%
	Osteoporosis	11	8,3%	12	13,6%	13	12,1%	10	8,8%	15	12,1%	8	8,2%	10	9,4%	13	11,3%
Cadera	Normal	115	86,5%	77	87,5%	89	83,2%	103	90,4%	109	87,9%	83	85,6%	94	88,7%	98	85,2%
	Osteopenia	17	12,8%	11	12,5%	18	16,8%	10	8,8%	15	12,1%	13	13,4%	11	10,4%	17	14,8%
	Osteoporosis	1	0,8%	0	0,0%	0	0,0%	1	0,9%	0	0,0%	1	1,0%	1	0,9%	0	0,0%
Pico cadera	Normal	107	80,5%	69	78,4%	78	72,9%	98	86,0%	99	79,8%	77	79,4%	87	82,1%	89	77,4%
	Osteopenia	25	18,8%	16	18,2%	26	24,3%	15	13,2%	21	16,9%	20	20,6%	17	16,0%	24	20,9%
	Osteoporosis	1	0,8%	3	3,4%	3	2,8%	1	0,9%	4	3,2%	0	0,0%	2	1,9%	2	1,7%
Cuello femoral	Normal	100	75,2%	57	64,8%	69	64,5%	88	77,2%	89	71,8%	68	70,1%	81	76,4%	76	66,1%
	Osteopenia	26	19,5%	25	28,4%	29	27,1%	22	19,3%	27	21,8%	24	24,7%	22	20,8%	29	25,2%
	Osteoporosis	7	5,3%	6	6,8%	9	8,4%	4	3,5%	8	6,5%	5	5,2%	3	2,8%	10	8,7%

Aparición del daño óseo. Punto de corte de valor de prolactina.

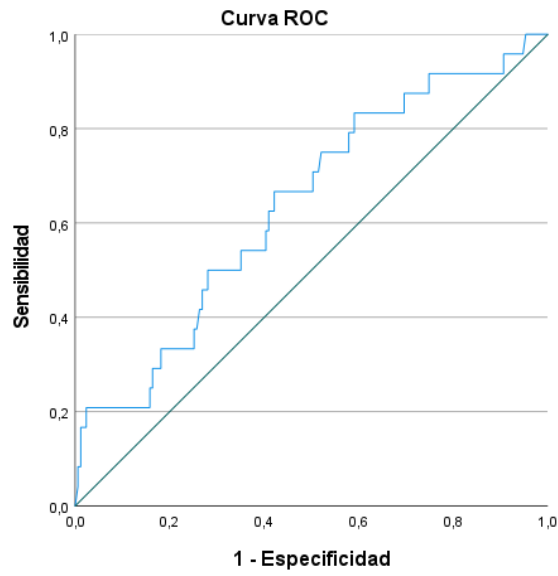
No se encontró una correlación significativa entre el número de meses en tratamiento y el valor de PRO máxima en ese periodo. Para intentar estimar un punto de corte de PRO según el daño óseo presente se utilizó la curva ROC, y el valor de PRO máxima (entre presente y pasado).

La clasificación no fue correcta para CL, pico de CL y cuello femoral.

Sin embargo, se obtuvo un posible punto de corte para cadera y pico de cadera.

- Daño óseo en cadera. Área: 0.638 (0.520-0.756).
Posible punto de corte: PRO = 45.05 => Sensibilidad (70.8%) - Especificidad (50%) (Figura 55).

Figura 55. Curva ROC de estimación de daño óseo en cadera según nivel de PRO.



Los segmentos de diagonal se generan mediante empates.

Figura 56. Presencia/ausencia de daño óseo en cadera según nivel de PRO máxima.

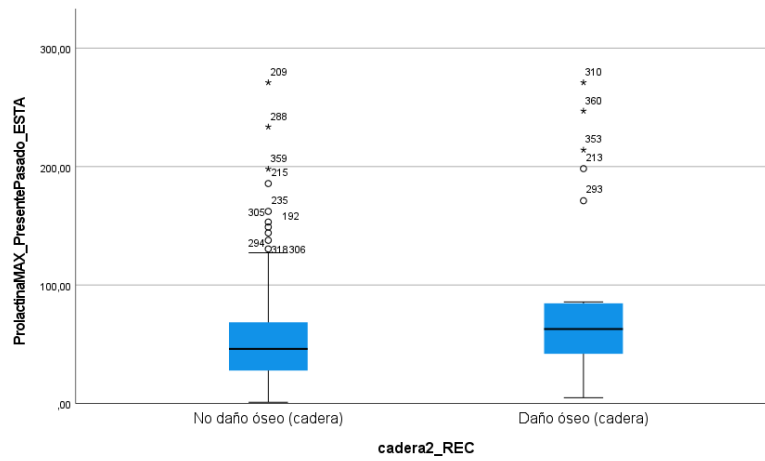
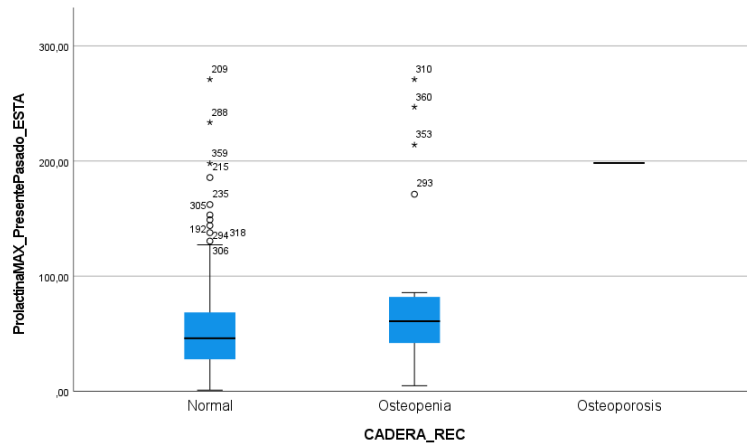


Figura 57. Tipo de daño óseo en cadera según nivel de PRO máxima.



- Daño óseo en pico de cadera. Área: 0.620 (0.523-0.718). Posible punto de corte: PRO =44.15 => Sensibilidad (70%) Especificidad (50%) (Figura 58).

Figura 58. Curva ROC de estimación de daño óseo en pico de cadera según nivel de PRO.

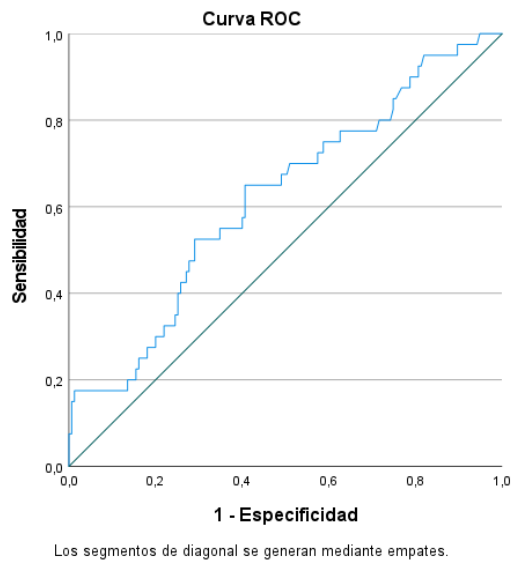


Figura 59. Presencia/ausencia de daño óseo en pico de cadera según nivel de PRO máxima.

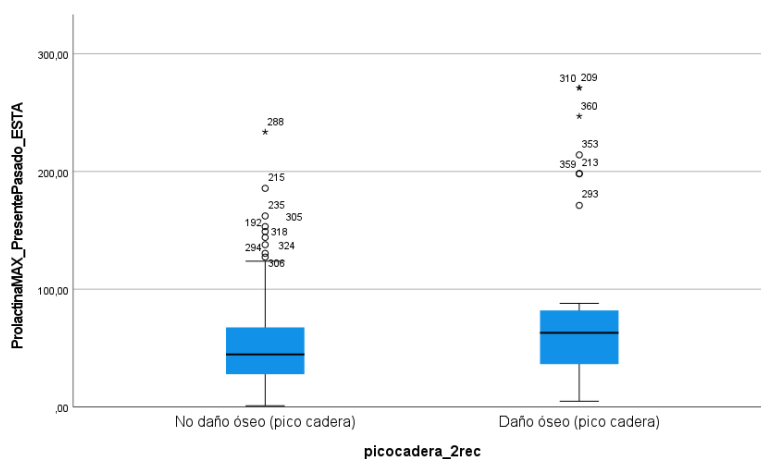
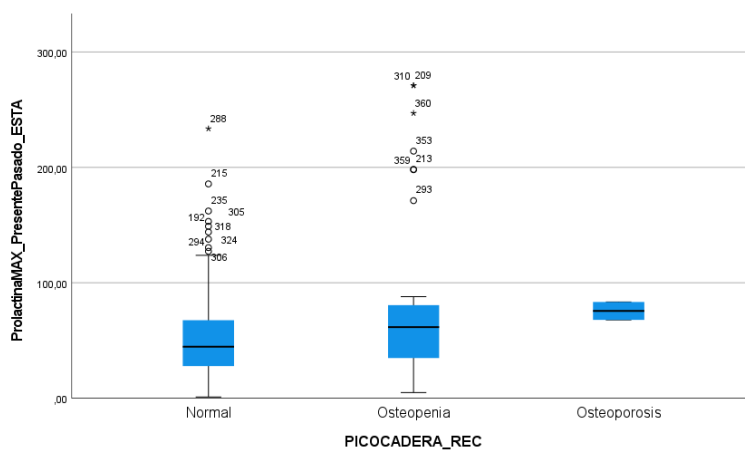


Figura 60. Tipo de daño óseo en pico de cadera según nivel de PRO máxima.



Disfunción sexual

Características de la muestra experimental y control

Las características de la muestra se recogen en la 39. La muestra está compuesta por 113 pacientes (de un total de 154 ya que 22 no eran sexualmente activos) de entre 22 y 63 años, principalmente hombres (n=69, 61.1%), con una edad media de 43.97 ± 9.51 años. Para las mujeres (n=44, 38.9%), la edad

media fue de 42.77 ± 10.05 . Un 75.9% de la muestra estaba soltero, un 13.4% casado o en pareja, un 9.8% separado o divorciado y el 0.9% restante viudos. En cuanto a la situación laboral de los pacientes, destaca que casi la mitad de la muestra han sido incapacitados permanentemente (n=54, 48.2%), un 13.4% se encuentran en paro sin subsidio, un 20.5% trabajando y un 8% en paro con subsidio. El 3.6% eran estudiantes. Además, un 25% de la muestra son analfabetos, un 16.1% tienen estudios de primaria, un 30.4% estudios de secundaria, bachillerato o FP y un 28.6% de la muestra han cursado estudios superiores.

En cuanto al diagnóstico clínico según CIE10 de los pacientes, un 41.6% fueron diagnosticados con esquizofrenia paranoide (n=47, 196.68 ± 119.15 meses de enfermedad), un 13.3% con esquizofrenia (n=15, 161.20 ± 100.26 meses) y un 18.6% con trastorno bipolar (n=21, 220.81 ± 104.02 meses). La media del tiempo de enfermedad fue de 197.96 ± 111.49 meses.

Tabla 39. Características clínicas y sociodemográficas de los pacientes.

Característica	N=113
Edad (años)	43.5 ± 9.7
< 30, n (%)	9 (8.0)
30-40, n (%)	38 (33.6)
41-50, n (%)	33 (29.2)
> 50, n (%)	33 (29.2)
Sexo (hombres), n (%)	69 (61.1)
Diagnóstico CIE10	
Esquizofrenia paranoide F20.0	47 (41.6)
Esquizofrenia F20	15 (13.3)
Trastorno bipolar F31	21 (18.6)
Otros	30 (26.5)
Tiempo de enfermedad (meses)	197.96 (111.49)

La comorbilidad médica se resume en la Tabla 40.

Tabla 40. Prevalencia de comorbilidad médica entre de los sujetos sexualmente activos.

Comorbilidad médica	N=113
Enfermedades cardiovasculares	
Angor, n (%)	1 (0.88%)
Insuficiencia cardíaca, n (%)	2 (1.77%)
Nefropatía diabética	1 (0.88%)
Insuficiencia renal TFG<60	3 (2.65%)
Apnea obstructiva del sueño	5 (4.42%)
Proteinuria	1 (0.88%)
Placas ateroscleróticas	1 (0.88%)
Otras cardiovasculares	2 (1.77%)
Fumador actual	39 (34.51%)
Historial familiar de enfermedad vascular	38 (33.62%)
Obesidad (IMC>30)	43 (38.05%)
Hipertensión arterial	23 (20.35%)
Hipercolesterolemia	50 (44.25%)
Diabetes mellitus	14 (12.39%)

Prácticamente la totalidad de la muestra no sufría de enfermedades cardiovasculares que pudieran suponer una causa para la presencia de DS.

En relación con la presentación de enfermedades concurrentes: el 44.25% mostraba hipercolesterolemia, el 12.39% sufrían de diabetes mellitus, el 20.35% padecían hipertensión arterial y un 38.05% eran obesos con un índice de masa corporal superior a 30. Además, el 13,6% de mujeres presentaron amenorrea en el momento actual.

Los tratamientos farmacológicos concomitantes más consumidos fueron por orden decreciente: 48,7% benzodiazepinas, 18,2% de hipolipemiantes (estatinas), 10,6% colesterciferol, 8,3% antidiabéticos (metformina), 6,1% antidiabéticos (insulina), 5,8% hipotensores antagonistas de los receptores de la angiotensina II (ARA II), 5,8% carbonato cálcico, 5,7% hipotensores inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECAS), 5,6% tramadol y diuréticos en un 4,6% (Figura 61). Se encontró una relación significativa entre presencia de DS y consumo de benzodiazepinas mediante la prueba Ji-cuadrado ($p=0.0022$, Coef. Contingencia=0.231).

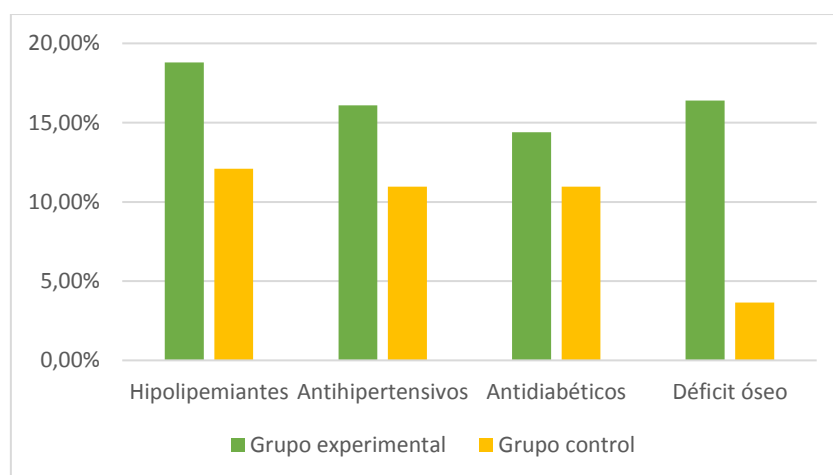
Las principales características del grupo control para el estudio de la DS se describen en la Tabla 41.

Tabla 41. Principales características del grupo control.

Comorbilidad médica	N=82
Edad media	52.63 (7.09)
Sexo	
Hombres	43 (52.43%)
Mujeres	39 (41.57%)
Enfermedades cardiovasculares	
Angor, n (%)	2 (2.43%)
Otras cardiovasculares	2 (1.77%)
Fumador actual	11 (13.41%)
Historial familiar de enfermedad vascular	30 (36.60%)
Obesidad (IMC>30)	23 (28.04%)
Hipertensión arterial	21 (25.60%)
Hipercolesterolemia	23 (28.05%)
Diabetes mellitus	6 (7.32%)

Los tratamientos concomitantes más consumidos en el grupo control fueron los hipolipemiantes (12.10%) seguidos de los antihipertensivos (10.97%).

Figura 61. Tratamientos farmacológicos no psiquiátricos consumidos por la muestra de pacientes según tipo (prevalencia %).



Tabaco, alcohol y sustancias de abuso

En la Tabla 42 se muestra la frecuencia de consumo de alcohol, tabaco y drogas. El tipo de alcohol más consumido es la cerveza de 330cc (22.1%) y de 125cc (6.2%).

Respecto del consumo de tabaco, cabe destacar que el 42.5% de la muestra se declara fumador actual, el 34.5% no fuma y el 33% es exfumador.

Las drogas más frecuentemente consumidas en el pasado fueron setas (8%), marihuana (36.3%), hachís (31.9%), cocaína (19.5%), speed (12.4%), droga de síntesis (10.6%), popper (5.4%) y heroína (7.1%). La droga más consumida en los últimos tres meses fue la marihuana (4.4%) (Tabla 42).

Tabla 42. Consumo de alcohol, tabaco y drogas.

N=113	
Alcohol	
Vino tinto, n (%)	9 (8)
Otro tipo, n (%)	2 (1.8)
Cava, n (%)	3 (2.7)
Cerveza 330cc	25 (22.1)
Cerveza 125cc	7 (6.2)
Copa 40cc	5 (4.5)
Tabaco	
No fumador	65 (57.5)
Fumador	48 (42.5)
Drogas en el pasado	
Setas	9 (8)
Marihuana	41 (36.3)
Hachís	36 (31.9)
Cocaína	22 (19.5)
Speed	14 (12.4)
Droga de síntesis	12 (10.6)
Popper	6 (5.4)
Heroína	8 (7.1)
Drogas consumidas en los últimos tres meses	
Marihuana	5 (4.4)

Calidad de vida (WHO)

De acuerdo con la escala WHOQOL-BREF, guardan cierta relevancia los siguientes datos: el 21,2% afirmaba que debido al dolor físico tenía leve dificultad para realizar las actividades que le gustaban, el 22,1% no era capaz de aceptar su apariencia física (nada o un poco) y el 46% no estaba satisfecho con su vida sexual (nada o un poco).

Se encontraron relaciones significativas entre la presencia de DS y los insatisfechos con su actividad sexual ($p=0.043$), estableciéndose una relación directa entre DS y menor nivel de calidad de vida (Tabla 43).

Tabla 43. Puntuaciones en los ítems de la escala WHO de calidad de vida y frecuencia de respuesta.

	Media global (n=113)	Mediana global (n=113)	Nada	Un poco	Lo normal	Bastante	Extre mada mente
3 Dolor físico	1.7	1.00	59.3%	21.2%	9.7%	9.7%	0.0%
11 Apariencia física	3.10	3.00	3.5%	18.6%	46.9%	26.5%	4.4%
21 Vida sexual satisfactoria	2.61	3.00	11.5%	34.5%	39.8%	9.7%	4.4%

Nivel de prolactina

El nivel mediano de PRO en la muestra fue de 46.1 ± 33.1 . De los 113 pacientes, el 54% ($n=61$) presentaban PRL normal y el 46% ($n=52$) presentaron HPRL. El 39.8% de la muestra tomaba tratamiento considerado hiperprolactinémico (risperidona, paliperidona, amisulprida, haloperidol, olanzapina a dosis mayores a 15mg diarios o levopromacina) ($n=45$) y el 60.2% restante estaban adheridos a un tratamiento no hiperprolactinémico ($n=68$) (aripiprazol, olanzapina a dosis menores o iguales a 15mg diarios, quetiapina, ziprasidona, clozapina y caripracina). También se tuvieron en cuenta otros hiperprolactinémicos tomados en el pasado (zuclopentixol, flufenazina, trifluoperazina, tioridazina, perfenazina y pimozida).

Se encontró una relación estadísticamente significativa entre el género y los niveles de HPRL ($p=0.012$) siendo mayor en las mujeres. De entre los hombres ($n=69$), el 63.8% de ellos presentaba niveles de PRL normales, frente al 36.2% que presentaba HPRL. Sin embargo, en el caso de mujeres ($n=44$), el 61.4% de ellas presentaba HPRL, frente

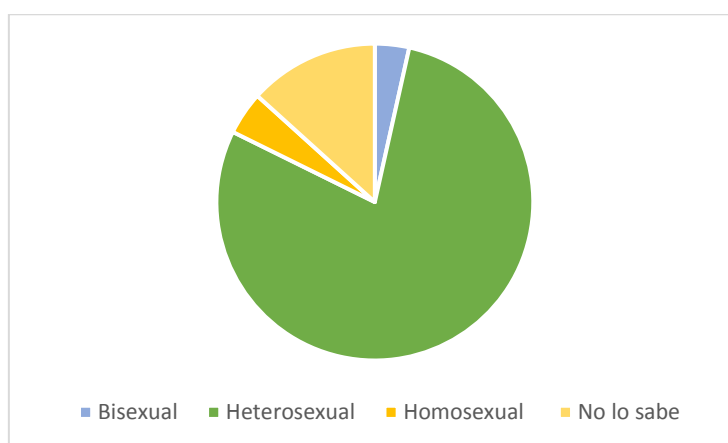
al 38.6% que presentaba niveles normales. El nivel mediano de PRO para los hombres (n=69) fue de 37.70 ± 20.88 y el mismo valor para las mujeres fue de 60.90 ± 33.03 . Se identificó HPRL en un rango superior a 51 ng/ml en el 36.2% de los varones versus el 61.4% en las mujeres.

No se detectaron diferencias estadísticamente significativas en los niveles de PRL (PRL normal e HPRL) y el grado de DS entre aquellos pacientes fumadores y no fumadores (Test de Fisher, $p > 0.05$). Tampoco se encontró una relación significativa con ninguna droga de abuso, consumo de alcohol ni antecedentes. Se encontró una relación significativa entre presencia de DS y consumo de benzodiacepinas ($p = 0.022$).

Registro de actividad sexual

En función de la orientación sexual descrita en la escala Kinsey modificada, el 78.8% de los pacientes se reconoció a sí mismo como heterosexual, el 3.5% bisexual, el 4.4% homosexual y el 13.3% no lo sabía con exactitud (Figura 62). El 22.1% mantenía una relación exclusivamente monógama con la misma pareja y el 3.5% una relación no monógama. El 74.3% aseguraba mantener relaciones sexuales con otra persona y el 25,7% solo practicaba la masturbación.

Figura 62. Orientación sexual (prevalencia%).



Teniendo en cuenta los resultados de los ítems 5, 6 y 7 de la escala Kinsey, el 73.3% de los pacientes se consideraban activos sexualmente (n=113) y el 26.7% se consideraban no

activos del total de pacientes que contestaron a esta escala (n=154).

Entre los pacientes activos sexualmente, el 37,68% de los hombres y el 40,91% de las mujeres consideraba que el sexo era importante; 27,54% de varones y 43,18% de mujeres declaró poca importancia y el 28,99% de hombres y 13,64% de mujeres lo calificó como muy importante. En referencia al grado de satisfacción sexual: el 5,80% de los hombres y el 22,73% de las mujeres manifestaron sentirse muy satisfechos; algo satisfechos el 17,40% de los hombres y el 18,18% de las mujeres; 28,98% de hombres y 9,09% de mujeres sentían algo de insatisfacción; muy insatisfechos el 10,14% de hombres y el 6,82% de mujeres y aquellos que no se sentían ni satisfechos ni insatisfechos fueron el 37,68% de hombres y 43,18% de mujeres (Tabla 44).

Tabla 44. Frecuencia (%) de la actividad sexual según la escala Modificada del Kinsey Institute.

Importancia del sexo (n=113)					Grado de satisfacción sexual (n=113)				
	N	Hombres (n=69)	N	Mujeres (n=44)		N	Hombres (n=69)	N	Mujeres (n=44)
Nada importante	3	4,34%	1	2,27%	Muy satisfecho	4	5,80%	10	22,73%
Poco importante	19	27,54%	19	43,18%	Algo satisfecho	12	17,40%	8	18,18%
Importante	26	37,68%	18	40,91%	Ni satisfecho, ni insatisfecho	26	37,68%	19	43,18%
Muy importante	20	28,99%	6	13,64%	Algo insatisfecho	20	28,98%	4	9,09%
Extremadamente importante	1	1,45%	0	0%	Muy insatisfecho	7	10,14%	3	6,82%

Afectación hormonal

De forma general, el análisis de correlación no permite concluir que exista una relación lineal entre los niveles de PRO y los niveles hormonales (coeficientes de correlación de Pearson cercanos a 0 y $p > 0.05$) ni de manera global ni teniendo en cuenta el sexo. Las Tabla 45 y 46 muestran valores hormonales en función del grado de severidad de HPRL y el sexo que presentan los pacientes. Se encuentran diferencias significativas en los niveles de PRO ($p = 0.000$), mayores cuanto más severo es el grado de HPRL.

En la Figura 63 se observan los niveles de testosterona según el grado de severidad de la HPRL y según sexo (izquierda para hombres y derecha para mujeres). En dicho gráfico se puede ver como a medida que aumenta el grado de severidad de la HPRL, los niveles de testosterona suben en mujeres y bajan en hombres. Si correlacionamos los niveles de PRO con los niveles de testosterona se obtiene un coeficiente de correlación de Pearson global para toda la población significativo y se observa una relación inversa ($p=0.02$, $r=-0.239$). Si segmentamos la población por sexo, se obtiene también una relación inversa y significativa para el caso de los hombres ($p=0.039$, $r=-0.274$). Sin embargo, no resulta significativa para el sexo femenino, donde además se puede observar que la relación es directa ($p=0.326$, $r=0.164$).

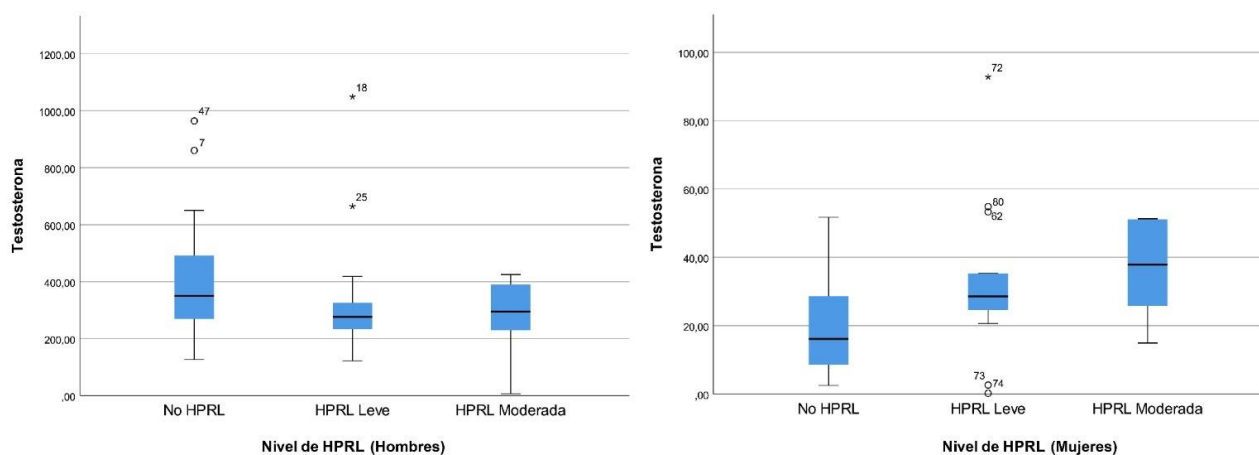
Tabla 45. Alteración hormonal en función del nivel de HPRL que presentan los pacientes de sexo masculino.

Alteración hormonal	No HPRL (n=45)	HPRL leve (n=27)	HPRL moderada o grave (n=14)	p-valor
TSH	2.2 (1.3)	2.3 (1.4)	2.2 (0.7)	0.792
T4 LIBRE	1.3 (0.4)	1.3 (0.3)	1.1 (0.1)	0.087
FSH	4 (3.1)	3.6 (4.1)	6.9 (11.8)	0.329
LH	4.2 (2.8)	4.7 (4)	5.7 (7.9)	0.597
PRO	5 (7)	35.2 (17.1)	78.1 (15.7)	0.000
TESTOSTERONA	350.3 (234.8)	276.5 (93.2)	262.4 (263.9)	0.150
INSULINA	12.2 (15.4)	9.5 (6.5)	8.8 (2.7)	0.497
HOMA	2.7 (3.1)	2.2 (1.8)	1.9 (1)	0.390
BETA	134 (153)	107 (111)	104 (139)	0.313
CORTISOL	12.5 (8.1)	13.5 (7.4)	10.7 (6)	0.587

Tabla 46. Alteración hormonal en función del nivel de HPRL que presentan los pacientes de sexo femenino.

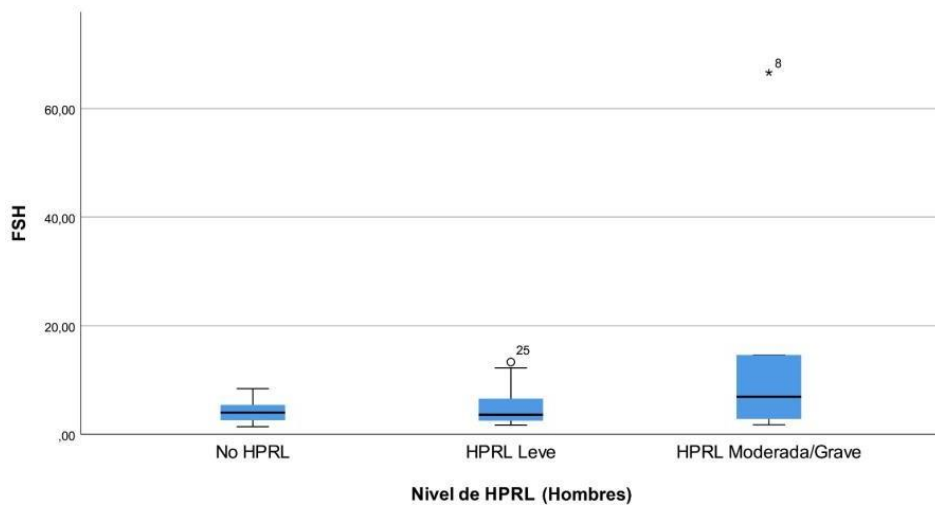
Alteración hormonal	No HPRL (n=45)	HPRL leve (n=27)	HPRL moderada o grave (n=14)	p-valor
TSH	2.8 (0.7)	2.3 (1.9)	2.5 (2.2)	0.322
T4LIBRE	1.3 (0.4)	1.2 (0.5)	1.2 (0.2)	0.962
FSH	32.8 (41.6)	7.5 (41.6)	5.9 (2.5)	0.288
LH	21.8 (11.1)	11.7 (18.8)	8.7 (13.7)	0.224
PRO	12.8 (10.9)	31.4 (12.5)	60.7 (13.4)	0.000
TESTOSTERONA	16.1 (20)	28.6 (10.7)	33.8 (29.7)	0.088
INSULINA	12.3 (14.2)	8.2 (4.7)	10.7 (5.5)	0.202
HOMA	3.1 (3.5)	1.8 (1)	2.3 (1.3)	0.196
BETA	169.5 (140.5)	108 (79.5)	197 (92)	0.097
CORTISOL	14.6 (4.5)	13.6 (6.2)	13.9 (2.4)	0.616

Figura 63. Niveles de la hormona testosterona según el grado de severidad de HPRL y de sexo de los pacientes.



También se observa una relación directa altamente significativa entre los niveles de PRO y la hormona FSH para hombres ($p=0.008, r=0.346$) (Figura 64).

Figura 64. Niveles de la hormona FSH según el grado de severidad de HPRL en hombres.



En cuanto al estudio de las alteraciones hormonales en pacientes tratados con fármacos hiperprolactinémicos contra no hiperprolactinémicos, la prueba U de Mann-Whitney reveló que existe una relación significativa entre el tipo de fármaco que se le administra actualmente y la PRO (p -valor <0.000) (Tabla 47), por otro lado se muestra una relación altamente significativa entre el tipo de fármaco administrado en el pasado y el cortisol ($p=0.003$). En el resto de los casos, las diferencias fueron no significativas ($p>0.05$).

Tabla 47. Alteración hormonal en función del tipo de fármaco administrado.

Alteración hormonal	Actual			Pasado		
	Fármaco HPRL (n=61)	no Fármaco HPRL (n=40)	p-valor	Fármaco HPRL (n=20)	no Fármaco HPRL (n=61)	p-valor
TSH	2.3 (1.4)	2.4 (1.5)	0.351	2.5 (1.3)	2.3 (1.2)	0.527
T4LIBRE	1.2 (0.5)	1.3 (0.3)	0.823	1.3 (0.4)	1.2 (0.4)	0.145
FSH	5.1 (5.3)	5.5 (5.9)	0.920	5.9 (2.6)	4.6 (5.6)	0.394
LH	6.2 (13.1)	5.6 (5.6)	0.175	6.7 (3.4)	6.1 (13.2)	0.957
PRO	8.3 (11.9)	39.5 (29.4)	0.000	26.4 (34)	13.1 (22.8)	0.118
TESTO	225 (441.2)	215.1 (271.8)	0.240	215.1 (257.5)	191.7 (313.6)	0.467
INSULINA	10.6 (9.7)	9.7 (13.2)	0.753	9.6 (9.2)	10.7 (13)	0.545
HOMA	2.3 (2.4)	2.3 (3.1)	0.784	2.2 (1.4)	2.4 (3.3)	0.767
BETA	135 (135.5)	141 (151)	0.593	170.5 (279)	132.5 (118)	0.337
CORTISOL	14.2 (6)	12.7 (5.2)	0.082	10.1 (4.9)	14.4 (6)	0.003

Si tenemos en cuenta el sexo de los pacientes, en los hombres, se observan relaciones significativas entre el tipo de fármaco administrado en la actualidad y la PRO ($p=0.000$) y la testosterona ($p=0.01$). En cuanto al tipo de fármaco administrado con anterioridad, se muestra una relación altamente significativa con el cortisol ($p=0.002$). Por último, cabe destacar, que, a pesar de no ser significativo, se observa una relación entre el tipo de fármaco del pasado y la hormona FSH ($p=0.051$).

Tabla 48. Alteración hormonal en función del tipo de fármaco administrado para hombres.

Alteración hormonal	Actual			Pasado		
	Fármaco no HPRL (n=35)	Fármaco HPRL (n=24)	p-valor	Fármaco no HPRL (n=12)	Fármaco HPRL (n=35)	p-valor
TSH	2.2 (3.2)	2.2 (2.8)	1.000	2.2 (2.7)	2.1 (3.1)	0.851
T4LIBRE	1.3 (1.6)	1.3 (1.4)	0.182	1.3 (1.5)	1.3 (1.5)	0.661
FSH	4.1 (5.9)	3.7 (7)	0.699	6 (7.2)	3.5 (5.1)	0.051
LH	5.1 (6.2)	4.3 (6.3)	0.543	5.4 (6.8)	4.1 (5.8)	0.177
PRO	5 (9)	38.8 (44.7)	0.000	20 (43.4)	8.1 (21.1)	0.342
TESTO	366.4 (543.2)	282.3 (325.5)	0.010	301.8 (386.2)	317.2 (483.1)	0.395
INSULINA	10.4 (17.1)	9.7 (21.3)	0.641	9 (9.9)	11.9 (20.7)	0.169
HOMA	2.4 (4)	2.3 (5.1)	0.722	2.2 (2.9)	2.7 (5.2)	0.276
BETA	125 (248)	151 (227)	0.752	151 (195)	126 (248)	.971
CORTISOL	13.7 (17.8)	12.6 (15.2)	0.130	9 (11.7)	14.3 (18.4)	0.002

Teniendo en cuenta solo el sexo femenino, se observan relaciones significativas entre la PRO y el tipo de fármaco actual ($p=0.002$) y la PRO y el tipo de fármaco administrado en el pasado ($p=0.039$).

Tabla 49. Alteración hormonal en función del tipo de fármaco administrado para mujeres.

Alteración hormonal	Actual			Pasado		
	Fármaco no HPRL (n=26)	Fármaco HPRL (n=16)	p-valor	Fármaco no HPRL (n=8)	Fármaco HPRL (n=29)	p-valor
TSH	2.4 (2.9)	2.6 (4.1)	.162	3.3 (3.7)	2.5 (2.9)	.173
T4LIBRE	1.2 (1.3)	1.3 (1.5)	.053	1.3 (1.5)	1.2 (1.3)	.122
FSH	13.5 (57.7)	8.3 (45.6)	.442	5.9 (8.9)	10.9 (46.9)	.789
LH	21 (27.7)	10 (17.9)	.095	13.9 (21)	17.1 (25.5)	.981
PRO	15.4 (27.1)	41.8 (58.8)	.002	47.2 (60.7)	16.1 (31.4)	.039
TESTO	24.5 (35.3)	27.7 (36.2)	.860	25.1 (51)	26.5 (34.5)	.752
INSULINA	10.6 (14.4)	9.7 (16.3)	.988	16.3 (23.1)	10.5 (15.1)	.285
HOMA	2.1 (4.3)	2.3 (3.4)	.817	2.7 (4.3)	2.1 (4.3)	.545
BETA	168 (225)	103 (260)	.553	409 (639)	165 (200)	.138
CORTISOL	14.7 (16.9)	12.7 (14.5)	.213	12.7 (15.5)	14.5 (16.8)	.752

A continuación, se estudiaron las posibles alteraciones hormonales que pudiesen existir en relación con los efectos secundarios de la escala UKU más frecuentes en la muestra de pacientes, analizando las diferencias entre la ausencia del síntoma y la presencia de este de cualquier grado. En este sentido, la prueba U de Mann-Whitney reveló que existe una relación significativa entre:

- Amenorrea (mujeres) y hormona Beta (ausencia(n=27): 136 (108); presencia (n=3): 301; p=0.014);
- Disfunción eréctil (hombres) y testosterona (ausencia (n=29): 378.4 (260.8); presencia (n=29): 301.3 (147.4); p=0.041);
- Eyaculación (hombres) y testosterona (ausencia (n=31): 354.4 (278.4); presencia (n=27): 301.3 (160.5); p=0.042);
- Amnesia y FSH (ausencia: 4.1 (5); presencia: 6.1 (9.2); p=0.016) y amnesia y LH (ausencia: 5.5 (4.2); presencia: 8.6 (20.8); p=0.028);
- Aumento en la duración del sueño y hormona TSH (ausencia: 2.02 (0.9); presencia: 2.5 (1.7); p=0.04); insulina (ausencia: 8.7 (3.6); presencia: 10.9 (14.1); p=0.018) y HOMA (ausencia: 1.9 (1); presencia: 2.4 (3.3); p=0.014);
- Aumento del peso y T4libre (ausencia: 1.4 (0.6); presencia: 1.2 (0.3); p=0.037), testosterona (ausencia: 272.1 (470.6); presencia: 153.2 (271); p=0.006); insulina (ausencia: 1.9 (1.4); presencia: 2.3 (3); p=0.004), y HOMA (ausencia: 1.9 (1.4); presencia: 2.3 (3); p=0.009);
- Somnolencia y beta (ausencia: 113 (95); presencia: 185 (155.5); p=0.009);
- Dificultad en la concentración y testosterona (ausencia: 107.4 (274.2); presencia: 265.3 (332.6); p=0.016).

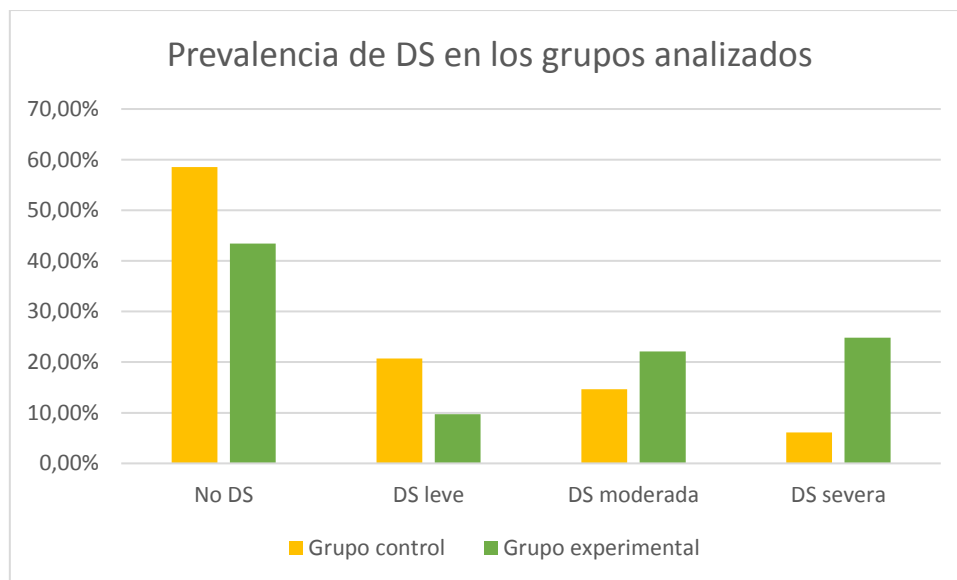
No se detectaron diferencias significativas para el resto de las hormonas y los efectos secundarios: Menorragia (mujeres), lubricación vaginal (mujeres), rigidez, disminución de la duración del sueño, disfunción orgásmica, astenia, depresión, tensión, parestesias y disminución del deseo sexual.

Frecuencia e intensidad de la disfunción sexual. Comparación con grupo control.

Se identificaron notables diferencias en la prevalencia de DS entre el grupo experimental (n=113) y el grupo control (n=82).

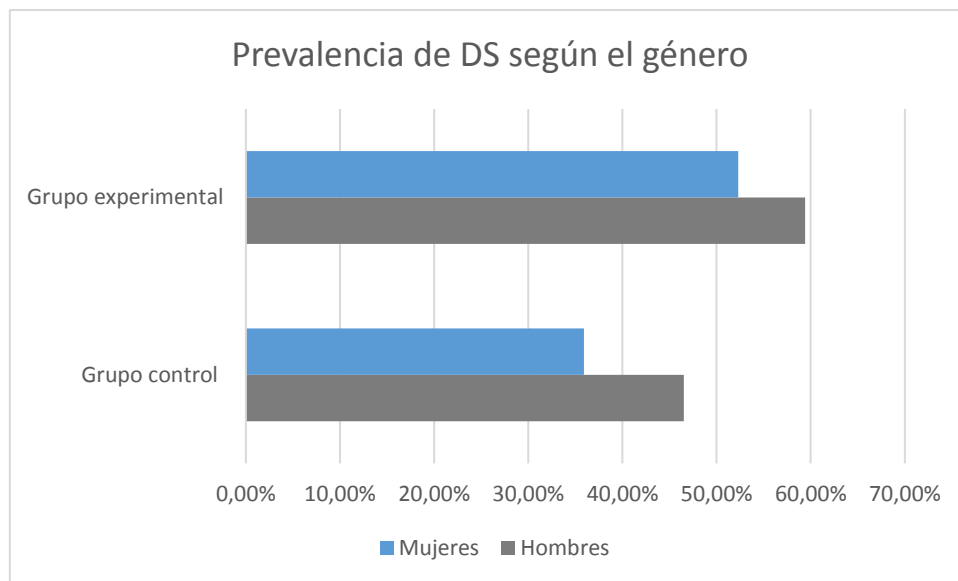
Por medio de la escala PRSexDQ-SALSEX se observó para el grupo experimental que el 56.6% de la muestra (n=64) presentaba DS (leve: 9.7%, moderada: 22.1% y severa: 24.8%). Mientras que en el grupo control la prevalencia se estableció en el 41.46% (n=34) (leve: 12.05%, moderada: 17.65% y severa: 11.76%) (Figura 65).

Figura 65. Prevalencia de DS según la intensidad en la escala SALSEX. Comparación entre grupo experimental y control.



Al estratificar la prevalencia de DS por el género se encontró que el 59.4% de los hombres y 52.3% de las mujeres para el grupo experimental sufrían DS en comparación al 46.51% de los hombres y 35.90% de las mujeres en el grupo control.

Figura 66. Prevalencia de DS según la escala SALSEX en función del género en los grupos experimental y control.



En relación con la comunicación de la DS en el grupo experimental sucedió de forma espontánea en el 26.2% de los casos (83,6% de hombres frente al 16.4% de mujeres). En cuanto a la aceptación de la DS el 22.4% de la muestra global afirmó su gran malestar con la DS y pensó en abandonar el tratamiento (85,7% hombres frente a 14.3% de mujeres). Para el grupo control la no aceptación se sitúa en el 9.75% (100% de hombres).

La frecuencia de coito, relación sexual y masturbación de los pacientes según niveles de DS medidos mediante los ítems 5, 6 y 7 de la escala Kinsey modificada aparece en las Figura 67, 68 y Figura 69.

Figura 67. Frecuencia de coito de los pacientes, evaluada mediante la escala Kinsey modificada según las categorías de DS de la escala SALSEX (no DS, DS leve, DS moderada o severa) e HPRL (sin HPRL, HPRL leve, HPRL moderada o grave).

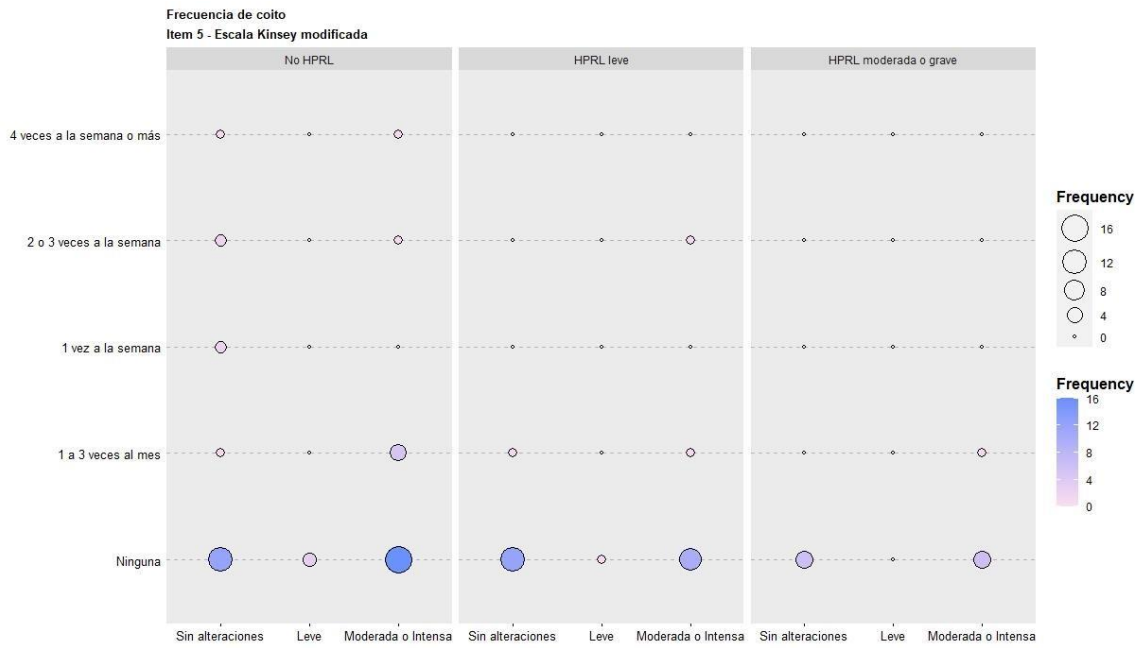


Figura 68. Frecuencia de relación sexual de los pacientes, evaluada mediante la escala Kinsey modificada según las categorías de DS de la escala SALSEX (no DS, DS leve, DS moderada o severa) e HPRL (sin HPRL, HPRL leve, HPRL moderada o grave).

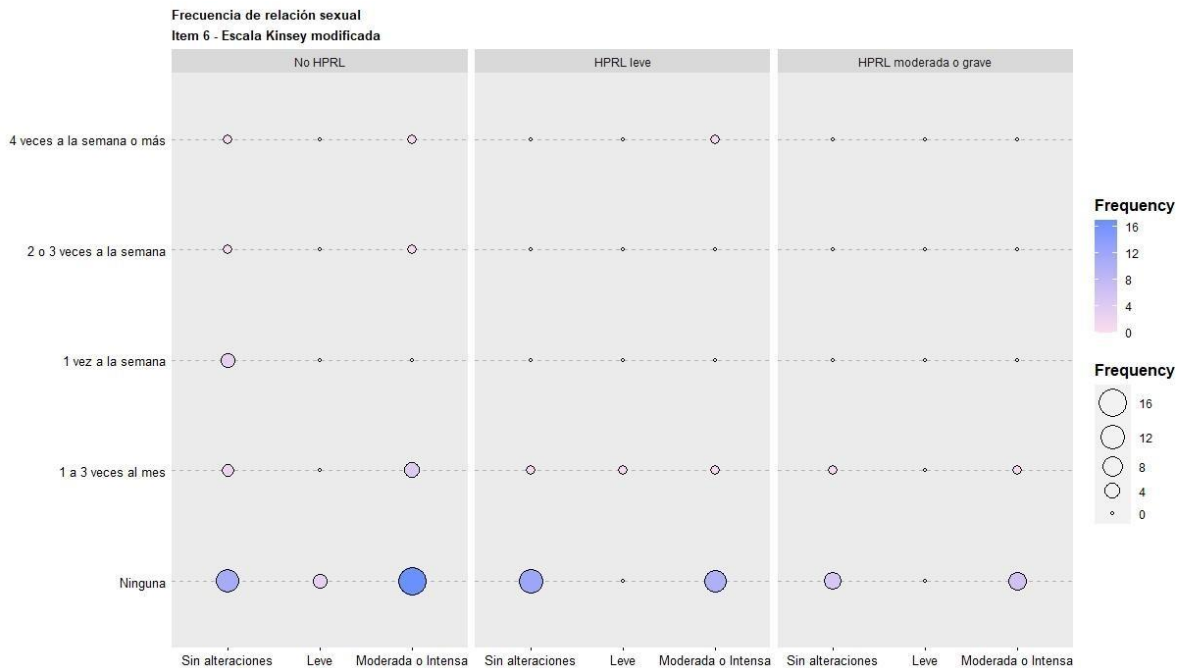
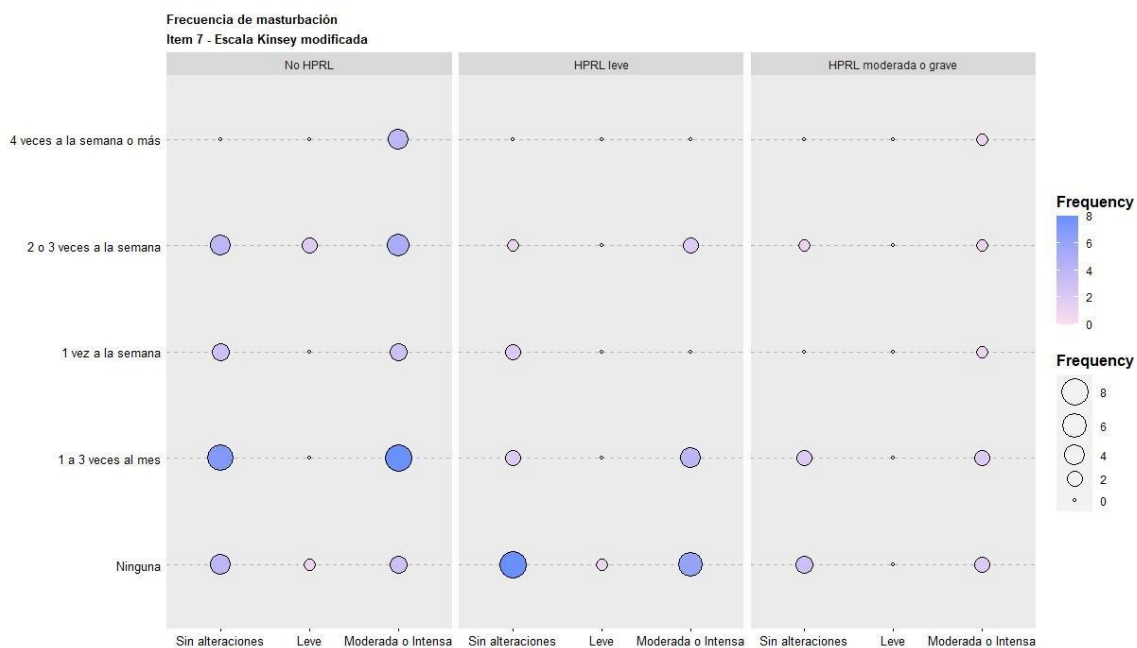


Figura 69. Frecuencia de masturbación de los pacientes, evaluada mediante la escala Kinsey modificada según las categorías de DS de la escala SALSEX (no DS, DS leve, DS moderada o severa) e HPRL (sin HPRL, HPRL leve, HPRL moderada o grave).



Aunque no se encontraron diferencias significativas entre hombres y mujeres del grupo experimental en la puntuación total de la escala PRSexDQ-SALSEX (prueba U de Mann-Whitney, $p > 0.05$), la puntuación total de los hombres fue superior a la de las mujeres en el desinterés por el sexo ($p = 0.035$) y con relación al retraso para conseguir la eyaculación o alcanzar el orgasmo ($p = 0.040$) (Table 50). En el grupo control tampoco se puede destacar ninguna diferencia significativa respecto al total, pero si los hombres puntúan de forma superior a las mujeres en el retraso para conseguir la eyaculación u orgasmo ($p = 0.046$).

Tabla 50. Resultados (estimación de puntos) de la escala PRSexDQ-SALSEX en la muestra global experimental, total de hombres, total de mujeres, hombres con DS, mujeres con DS y comparativa entre géneros (p-valor).

	Muestra global (n=113)					
	Pérdida de deseo sexual	Retraso eyaculación/orgasmo	Incapacidad para eyacular/anorgasmia	Dificultad de erección/baja lubricación vaginal	Aceptación/deseo de abandonar el tratamiento por la DS	Puntuación total
Media	0.77	0.64	0.70	0.99	1.28	4.02
Mediana	0.00	0.00	0.00	1.00	1.00	3.00
Desviación	1.04	0.96	0.95	1.08	1.26	4.43
Rango intercuartilítico	2.00	1.00	1.00	2.00	2.50	7.00
	Muestra total de hombres (n=69)					
Media	0.93	0.78	0.83	1.13	1.38	4.55
Mediana	0.00	0.00	0.00	1.00	2.00	4.00
Desviación	1.08	1.03	0.98	1.15	1.27	4.70
Rango intercuartilítico	2.00	2.00	2.00	2.00	3.00	8.00
	Muestra total de mujeres (n=44)					
Media	0.52	0.41	0.50	0.77	1.14	3.18
Mediana	0.00	0.00	0.00	0.00	1.00	1.50
Desviación	0.93	0.82	0.88	0.94	1.23	3.87
Rango intercuartilítico	1.00	0.75	1.00	1.75	2.00	6.75
	Hombres con DS (n=41)					
Media	1.56	1.32	1.39	1.90	2.32	7.66
Mediana	2.00	1.00	1.00	2.00	2.00	7.00
Desviación	0.98	1.04	0.92	0.86	0.72	3.64
Rango intercuartilítico	1.00	2.00	1.00	2.00	1.00	6.50
	Mujeres con DS (n=23)					
Media	1.00	0.78	0.96	1.48	2.17	6.09
Mediana	1.00	0.00	1.00	1.00	2.00	6.00
Desviación	1.09	1.00	1.02	0.79	0.78	3.27
Rango intercuartilítico	2.00	1.00	2.00	1.00	1.00	6.00
	Hombres versus mujeres con DS (n=64)					
p-valor	0.035	0.040	0.076	0.069	0.476	0.105

Si se tiene en cuenta solo la muestra de pacientes con DS, se observa una tendencia creciente entre las puntuaciones de la escala SALSEX y el grado de severidad de la HPRL (Figuras 70 y 71). Si analizamos la relación entre las puntuaciones de la escala SALSEX y los valores numéricos de

PRO, la relación resulta directa y significativa ($r=0.284$, $p=0.023$).

Figura 70. Puntuación total en la escala SALSEX para hombres y mujeres según su grado de severidad de HPRL.

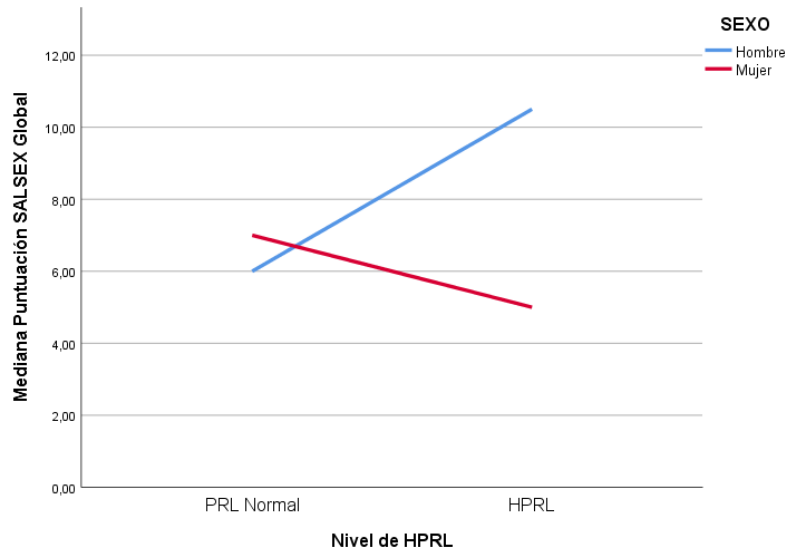
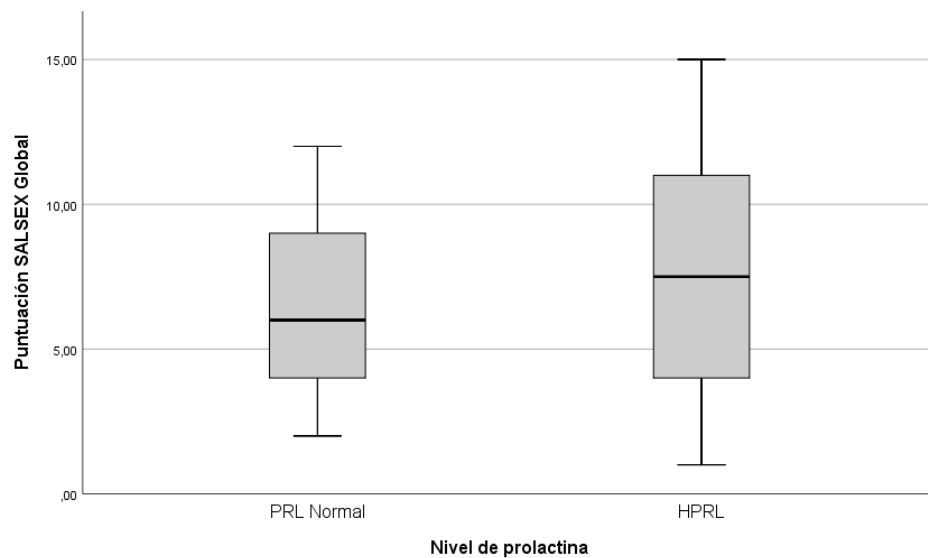


Figura 71. Puntuación total en la escala SALSEX para pacientes con DS según su grado de severidad de HPRL.

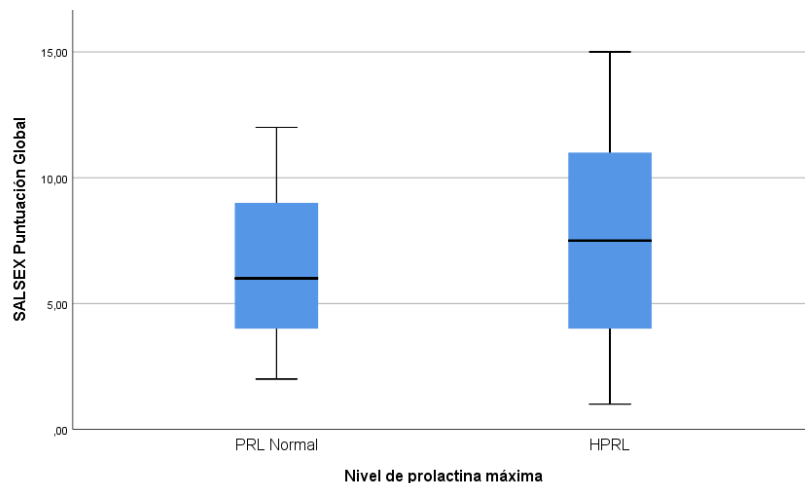


En paciente sin DS la PRO máxima mediana es de 50.9 (44.75), en pacientes con DS leve es de 32.4 (61.30), en

pacientes con DS moderada es de 28.2 (52.15) y en pacientes con DS intensa es de 55.95 (59.90).

Si se analiza la puntuación en la escala SALSEX en aquellos pacientes con DS según nivel de HPRL se observa que los pacientes del grupo HPRL presentan mayores valores en la escala SALSEX que aquellos del grupo PRL Normal (Figura 72).

Figura 72. Puntuación global en la escala SALSEX en pacientes con DS según el grupo de afección de HPRL.



Se compararon los diferentes valores de PRL con los cuatro grados de severidad de DS, a la vez que se estableció una comparación del grado de DS severa frente al resto. Se encontró una relación altamente significativa entre los niveles de PRL y DS ($p=0.004$ y $p=0.009$, respectivamente). La Tabla 51 muestra los ítems de la SALSEX divididos en tres categorías: DS intensa, DS leve/moderada o ausencia de DS y su relación con las cifras de PRL.

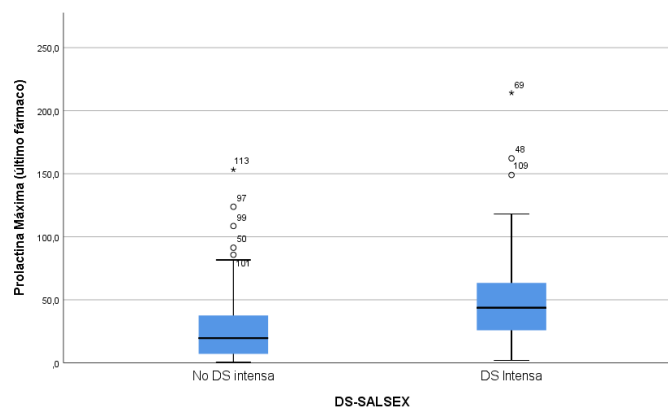
Tabla 51. Frecuencia (%) de DS en pacientes con afección intensa por severidad de HPRL.

Prolactina	DS intensa (n=28)					
	N	Muestra global con DS	Descenso de libido	Retraso eyacuación/orgasmo	Anorgasmia/incapacidad para eyacular	Problemas de Erección/lubricación
PRL normal	13	9 (42.86%)	11 (45.80%)	9 (47.37%)	9 (50%)	8 (44.44%)
HPRL	15	12 (57.14%)	13 (54.23%)	10 (52.63%)	9 (50%)	10 (55.56%)
DS leve/moderada (n=36)						
PRL normal	25	10 (62.5%)	8 (80%)	8 (72.73%)	4 (80%)	6 (66.67%)
HPRL	11	6 (37.5%)	2 (20%)	3 (27.27%)	1 (20%)	3 (33.33%)
Ausencia de DS (n=49)						
PRL normal	23	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
HPRL	26	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)

Relación entre prolactina y severidad de DS. Impacto del tratamiento antipsicótico

La puntuación global de la escala PRSexDQ-SALSEX y el valor más alto de PRL (actual o en el pasado) se relacionan de manera directa y significativa ($r=0.204$, $p=0.030$). La relación entre los valores de PRL máximos asociados al tratamiento APS presente y el más elevado en el pasado, y la intensidad de DS (leve, moderada, intensa) resultó significativa ($p=0.036$), y altamente significativa en el caso de la PRL máxima con el fármaco actual ($p=0.001$). Sin embargo, no se encontró esta relación entre los valores máximos de PRL con DS leve o moderada. Además, los pacientes con DS intensa tienen valores de PRL máxima más altos (mediana=43.7, rango intercuartílico=38.9) que con DS leve-moderada o sin DS (mediana=19.6, rango intercuartílico=30.7) ($p=0.001$) (Figura 73).

Figura 73. Frecuencia (%) HPRL según DS.



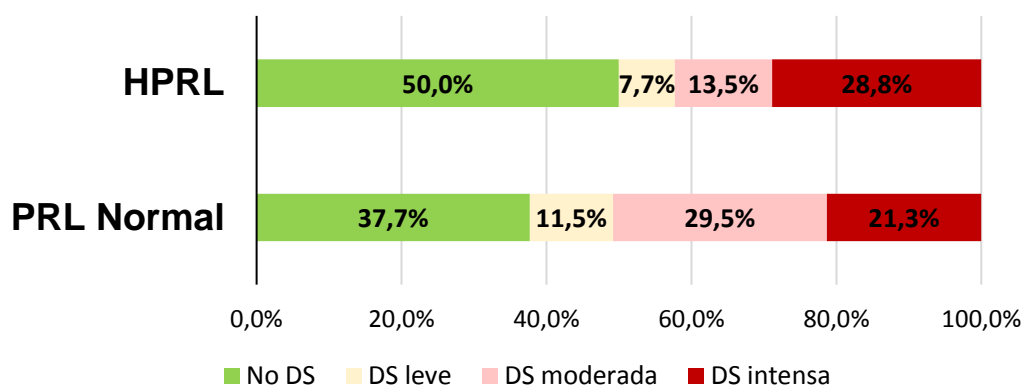
Por otro lado, si se analiza la PRL más alta entre el momento presente y pasado en los sujetos con o sin DS intensa, puede observarse como nuevamente la tendencia es que aquellos que presentan DS intensa, tienen valores de PRL máxima más altos (mediana=43, rango intercuartílico=48.30 versus mediana=55.95, rango intercuartílico=59.90). Esta diferencia resultó no significativa pero cercana a la significación ($p=0.054$). Además, si se analiza la relación entre el grado de DS y la aparición de HPRL, la relación resulta no significativa, pero puede observarse que los pacientes de DS intensa se asocian con un mayor porcentaje de HPRL.

Valor de prolactina máxima con el antipsicótico actual y su relación con la disfunción sexual

Los resultados que se exponen a continuación se muestran para grupos de PRL normal e HPRL obtenidos a partir del valor de PRL más alto en relación con el APS actual del participante. Los 113 voluntarios se clasificaron en dos grupos: PRL normal (en el presente) ($n=87$) e HPRL (en el presente) ($n=26$).

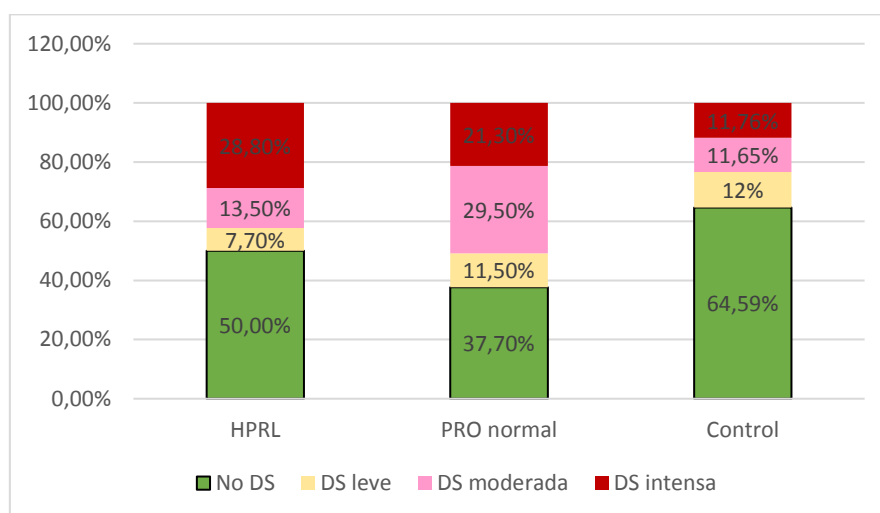
Una nueva agrupación de los pacientes permite encontrar una relación significativa entre la HPRL y todas las formas posibles de clasificación de los grupos de DS: 1) con cuatro niveles de DS (no DS, leve, moderada, intensa) ($p=0.018$); 2) con tres niveles de DS (No DS, DS leve, DS moderada) ($p=0.014$); 3) con dos niveles de DS (DS intensa versus DS no intensa o no DS) con un p-valor altamente significativo ($p=0.004$). En la Figura 74 se muestran los porcentajes de afección de DS en cada uno de los grupos de HPRL con el tratamiento APS actual, donde se observa que el porcentaje de DS intensa es mayor en pacientes con HPRL que con PRL normal.

Figura 74. Frecuencia (%) de HPRL según PRO máxima con el tratamiento APS actual y grado de DS.



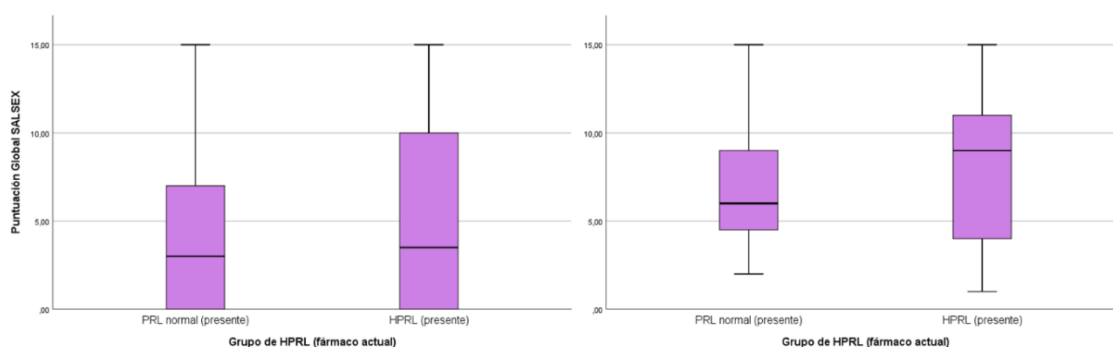
En la Figura 75 se comparan los porcentajes de afección de DS en cada uno de los grupos de HPRL con el tratamiento APS actual y con el grupo control, destacando la mayor prevalencia de DS intensa en el grupo de HPRL.

Figura 75. Frecuencia (%) de HPRL según PRO máxima con el tratamiento APS actual y grado de DS. Comparación con grupo control.



En la Figura 76 se observan las puntuaciones globales en la escala SALSEX de la muestra de pacientes global (izquierda) y en la muestra de pacientes con DS (Derecha), según el grupo de HPRL con fármaco actual. En ella se observa que la tendencia de los pacientes del grupo HPRL es presentar una puntuación global SALSEX mayor.

Figura 76. Puntuación Global en la escala SALSEX según grupo de HPRL con valores de *PRO* con el fármaco presente (en la muestra global de pacientes, izquierda; y en la muestra de pacientes con algún grado de DS, derecha).



Al realizar la comparación de las puntuaciones globales de la escala PRSexDQ-SALSEX de la muestra total con los que específicamente manifiestan DS, se aprecia que la tendencia de los pacientes con HPRL es presentar una mayor puntuación global en la SALSEX. También, se encuentran diferencias significativas entre los niveles de PRL y la dosis mensual del fármaco actual (miligramos) ($p=0.003$). En varones, la dosis mensual del tratamiento actual fue significativamente diferente en ambos grupos ($p=0.021$; HPRL: Mediana=133.33; rango intercuartílico=166.25; PRL normal: Mediana=300, rango intercuartílico=250); diferencia que resultó altamente significativa en el grupo de mujeres. Para el género femenino, además, se encontró una diferencia significativa en el número de meses con el tratamiento y grupo HPRL ($p=0.035$; HPRL: Mediana=66; rango intercuartílico=46; PRL Normal: Mediana=42.5, rango intercuartílico=52), lo que evidenció que la duración del tratamiento APS de las mujeres con HPRL es superior al grupo de PRL normal. Encontrándose también una relación lineal significativa directa, entre mayor severidad de la DS (mayor puntuación de la escala SALSEX) y mayor duración del tratamiento hiperprolactinéxico ($r=0.281$, $p=0.020$).

Tipos de antipsicóticos y su relación con la disfunción sexual

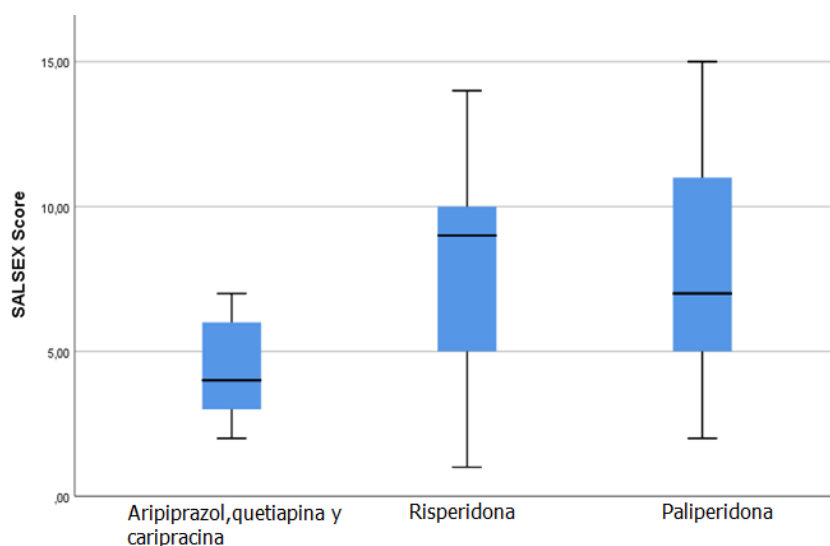
En relación con los APS estudiados, si se examina la posible interacción de tratamientos tomados con anterioridad y en la actualidad, con las puntuaciones en la escala global PRSexDQ-SALSEX, se observa que los pacientes que en el presente toman tratamientos hiperprolactinéxicos son los que presentan puntuaciones en la escala PRSexDQ-SALSEX más elevadas, seguidos por los que lo tomaron en el pasado, y por último los que nunca han tomado un fármaco hiperprolactinéxico. Esta tendencia se observa tanto a

nivel global como solo teniendo en cuenta pacientes con DS con valores cercanos a la significación ($p=0.057$, $p=0.076$).

De forma más específica, si se comparan las puntuaciones obtenidas en la SALSEX de los pacientes que nunca han recibido un fármaco hiperprolactinémico con los que en alguna ocasión (pasado o presente) si lo han recibido, se describen puntuaciones más altas para el grupo de fármacos HPRL ($p=0.037$); HPRL: Mediana=7.00, rango intercuartílico 5.25; Fármacos no HPRL: Mediana=4.00, rango intercuartílico=3.50).

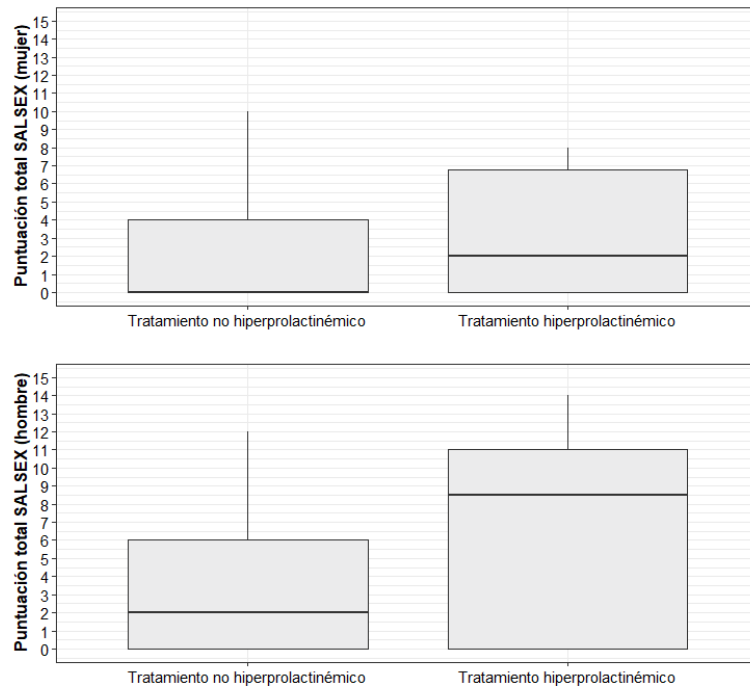
Si se analiza por grupos a los pacientes con DS de cualquier grado según el tratamiento que reciben actualmente y se comparan dichos grupos, como se observa en el gráfico 77, los pacientes que reciben risperidona ($p=0.13$, mediana=9.00, rango intercuartil=7.00) y paliperidona ($p=0.048$, mediana=7.00, rango intercuartil=6.00) obtienen mayores puntuaciones en la escala SALSEX frente a los que están siendo tratados con un fármaco no hiperprolactinémico (aripiprazol, quetiapina y caripracina) (mediana=4.00, rango intercuartil=3.50)

Figura 77. Comparativa de las puntuaciones SALSEX entre APS no hiperprolactinémicos e hiperprolactinémicos.



Como se puede observar en la siguiente Figura (Figura 78) las diferencias en la puntuación total de la escala SALSEX y el género son notables. Los hombres presentan mayores puntuaciones totales independientemente del tipo de fármaco al que estén adheridos, aunque se incrementan si hay presencia de hiperprolactinémicos.

Figura 78. Comparativa de las puntuaciones SALSEX entre APS no hiperprolactinémicos e hiperprolactinémicos en función del género.



Efectos secundarios derivados de la escala UKU

De acuerdo a la comparación de los datos obtenidos para la escala UKU y la presencia de DS se obtuvo que existía significación estadística para las siguientes manifestaciones clínicas: tensión ($p=0.024$), disminución del deseo sexual ($p<0.001$), disfunción eréctil ($p<0.001$), disfunción eyaculatoria ($p<0.001$), disfunción orgásmica ($p<0.001$) y disminución de la lubricación vaginal ($p<0.001$); y cercanos a la significación: astenia ($p=0.056$), aumento de los sueños ($p=0.065$) y pérdida de peso ($p=0.068$) (Tabla 52).

Tabla 52. Frecuencia (%) de efectos secundarios de la escala UKU presentes en pacientes con algún grado de severidad de DS.

Efecto secundario de algún grado	No DS (n=49)	DS de algún grado (n=64)	DS leve (n=11)	DS moderada (n=25)	DS intensa (n=28)
Dificultad de concentración	23 (35.94%)	41 (64.06%)	6 (9.38%)	16 (25%)	19 (29.69%)
Astenia; cansancio; fatiga	24 (35.82%)	43 (64.18%)	7 (10.45%)	17 (25.37%)	19 (28.36%)
Somnolencia	17 (36.17%)	30 (63.83%)	3 (6.38%)	16 (34.04%)	11 (23.4%)
Amnesias	13 (36.11%)	23 (63.89%)	6 (16.67%)	7 (19.44%)	10 (27.78%)
Depresión	18 (41.86%)	25 (58.14%)	6 (13.95%)	10 (23.26%)	9 (20.93%)
Tensión	20 (33.33%)	40 (66.67%)	9 (15%)	15 (25%)	16 (26.67%)
Rigidez	4 (33.33%)	8 (66.67%)	1 (8.33%)	-	7 (58.33%)
Temblor	6 (37.5%)	10 (62.5%)	3 (18.75%)	5 (31.25%)	2 (12.5%)
Parestesias	7 (29.17%)	17 (70.83%)	2 (8.33%)	7 (29.17%)	8 (33.33%)
Taquicardia, palpitaciones	2 (18.18%)	9 (81.82%)	-	6 (54.55%)	3 (27.27%)
Aumento de peso	29 (40.28%)	43 (59.72%)	8 (11.11%)	18 (25%)	17 (23.61%)
Disminución del deseo sexual	-	55 (100%)	9 (16.36%)	21 (38.18%)	25 (45.45%)
Disfunción eréctil	-	33 (100%)	4 (12.12%)	13 (39.39%)	16 (48.48%)
Disfunción eyaculatoria	-	33 (100%)	4 (12.12%)	12 (36.36%)	17 (51.52%)
Disfunción orgásmica	-	47 (100%)	5 (10.64%)	21 (44.68%)	21 (44.68%)
Disminución lubricación vaginal	-	13 (100%)	2 (15.38%)	6 (46.15%)	5 (38.46%)
Aumento de los sueños	2 (16.67%)	10 (83.33%)	-	4 (33.33%)	6 (50%)
Disminución de la salivación	4 (30.77%)	9 (69.23%)	2 (15.38%)	3 (23.08%)	4 (30.77%)
Pérdida de peso	-	5 (100%)	3 (60%)	-	2 (40%)
Aumento de la salivación	3 (42.86%)	4 (57.14%)	-	2 (28.57%)	2 (28.57%)
Prurito	2 (28.57%)	5 (71.43%)	-	2 (28.57%)	3 (42.86%)
Acatisia	6 (54.55%)	5 (45.45%)	-	2 (18.18%)	3 (27.27%)
Disminución duración del sueño	3 (33.33%)	6 (66.67%)	2 (22.22%)	1 (11.11%)	3 (33.33%)

Al comparar los datos de la escala UKU para hombres y mujeres se puede destacar que los varones presentaron mayor disfunción orgásmica y las mujeres más disminución del deseo sexual (47,8% de hombres frente al 50% de mujeres).

Relación del grado de severidad de DS y de HPRL (según valores máximos con el tratamiento antipsicótico actual), con las variables sexo, combinación de APS actual y en el pasado, y consumo de benzodiazepinas: Análisis de correspondencias múltiples.

El objetivo de este apartado fue analizar la posible asociación entre los distintos grados de severidad de DS en conjunción con el grado de HPRL (a partir de los valores de PRL máximos en el presente y en el presente/pasado), la combinación de APS que los pacientes toman actualmente y en el pasado, y el consumo de benzodiazepinas, mediante el análisis de ACM. Esta técnica estadística permite examinar la asociación entre varias variables de naturaleza cualitativa y determinar las posibles asociaciones entre ellas, representando la información en un espacio de dimensión reducida, interpretando gráficamente la posible asociación entre categorías cualitativas pertenecientes a distintas variables.

Para la visualización se construyó un espacio bidimensional en el que se describieron las variables mencionadas en dos análisis diferentes: uno obteniendo los grupos de HPRL a partir de los valores de PRL máximos en el pasado/presente (Figura 79) y otro mostrando los grupos de HPRL a partir de los valores de PRL máximos en el presente (Figura 80). En ambos gráficos se representan todas las categorías de las variables consideradas, permitiendo interpretar las relaciones entre ellas. El eje de las Y permite diferenciar a los pacientes según su grado de severidad de DS: pacientes sin DS (valores positivos y grandes en el eje), seguidos de pacientes con DS leve/moderada (valores cercanos a 0) y pacientes con DS intensa (valores negativos, eje Y).

Se observa un grupo de pacientes caracterizados por HPRL que toman tratamientos HPRL en la actualidad independientemente de lo que han tomado en el pasado y con DS intensa. Otro grupo de pacientes estaría identificado por PRL normal, DS leve/moderada. El consumo de benzodiazepinas se asocia a DS de algún grado, y el no consumo a No DS.

Figura 79. Gráfico de conjunto del ACM (plano 1-2). Estudio de relaciones entre variables (rojo: combinación de fármacos, azul: consumo de benzodiazepinas, verde: HPRL a partir de valores máximos de PRO presente/pasado, naranja: DS).

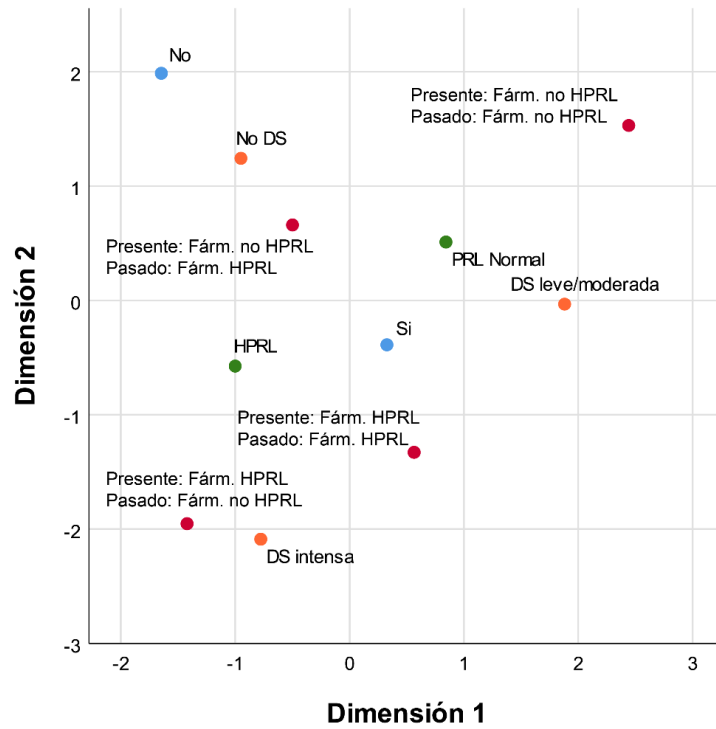
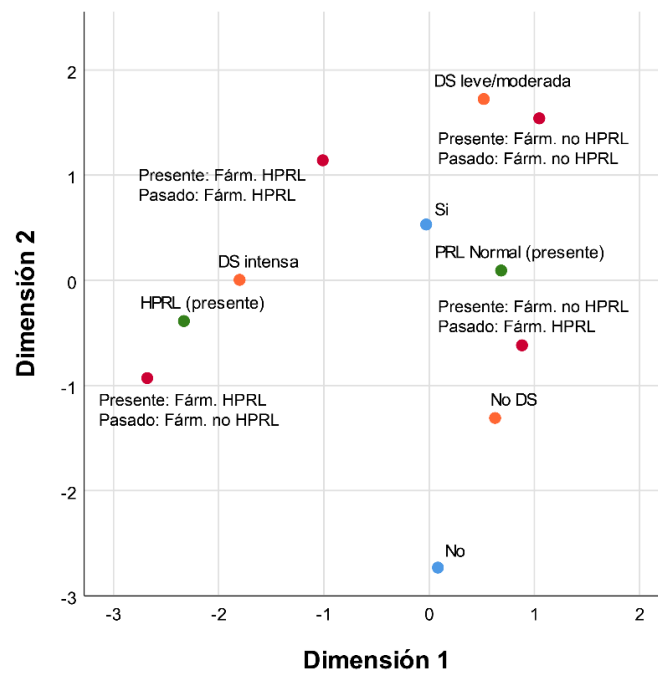


Figura 80. Gráfico de conjunto del ACM (plano 1-2). Estudio de relaciones entre variables (granate: combinación de fármacos, azul: consumo de benzodiazepinas, verde: HPRL a partir de valores máximos de PRO actualmente, naranja: DS)

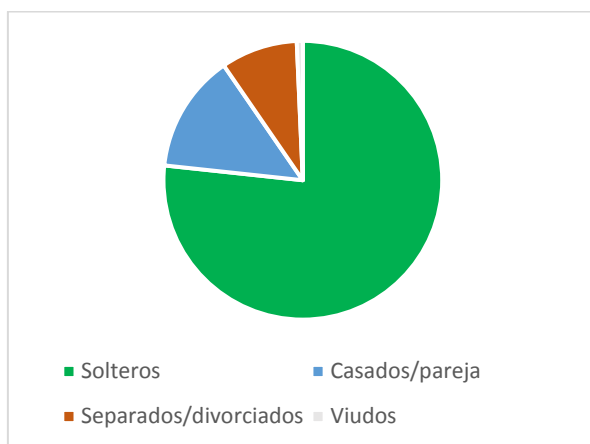


Cardiovascular

Características de la muestra experimental y control

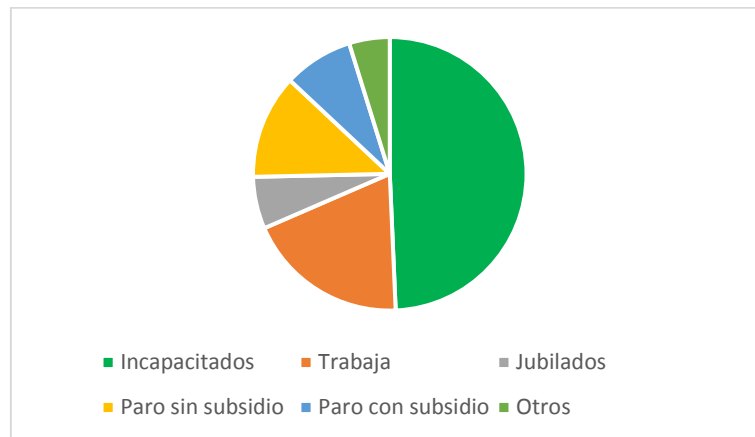
La Tabla 53 recoge las principales características de la muestra. El número total de pacientes en el grupo experimental fue de 144, con mayor proporción de hombres ($n=82, 56.94\%$), y una edad media de 45.20 ± 10.13 años. Las mujeres representaron el 43.06% ($n=62$) y la edad media se situó en 43.06 ± 10.12 . Principalmente la muestra estaba representada por solteros (76.38%), casados/pareja (13.89%), separado/divorciado (9.03%) y el 0.70% viudo (Figura 81).

Figura 81. Estado civil en la muestra experimental (prevalencia %).



Con relación a la situación laboral de los pacientes se encontraban en activo trabajando o estudiando el 24.31% del total ($n=35$). El resto estaban incapacitados para trabajar, jubilados o en paro (Figura 82).

Figura 82. Situación laboral en la muestra experimental (prevalencia %).



El 56.94% presentaron estudios medios o superiores (universitarios, formación profesional, bachillerato o secundaria), el 19.44% recibió una educación básica y el 23.62% manifestaba importantes dificultades en la lectoescritura.

En cuanto al diagnóstico clínico según CIE10 de los pacientes la patología mayoritaria era la esquizofrenia paranoide (43.75%) y en segundo lugar el trastorno bipolar (18.75%) (Figura 83).

Figura 83. Diagnóstico psiquiátrico principal (prevalencia %).

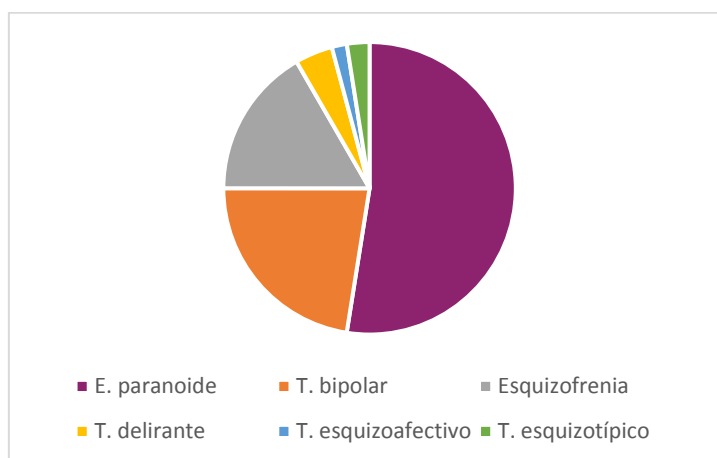


Tabla 53. Datos demográficos y patológicos del grupo experimental.

		N=144	%
Sexo	<i>Masculino</i>	83	56.85
	<i>Femenino</i>	63	43.06
Edad	<i>Masculino</i>		45.20±10.13
	<i>Femenino</i>		43.06±10.12
Escolarización	<i>Dificultades importantes en lectoescritura</i>	34	23.62
	<i>Educación primaria</i>	28	19.44
	<i>FP medio, educación secundaria, bachillerato</i>	32	22.22
	<i>FP Superior</i>	15	10.42
	<i>Educación superior</i>	35	24.30
Situación laboral	<i>Trabajador/a</i>	28	19.45
	<i>Incapacidad permanente</i>	72	50.00
	<i>Jubilado/a</i>	8	5.55
	<i>Paro sin subsidio</i>	17	11.80
	<i>Paro con subsidio</i>	12	8.34
	<i>Otros</i>	7	4.86
Estado civil	<i>Solteros</i>	110	76.38
	<i>Casados/en pareja</i>	20	13.89
	<i>Divorciados/separados</i>	13	9.03
	<i>Viudos</i>	1	0.70
Diagnóstico psiquiátrico	<i>Esquizofrenia paranoide: F20.0</i>	63	43.75
	<i>Trastorno bipolar: F31</i>	27	18.75
	<i>Esquizofrenia sin especificación F20.9</i>	20	13.89
	<i>Trastorno delirante: F22</i>	5	3.47
	<i>Trastornos esquizoafectivos F25.0</i>	2	1.39
	<i>Trastorno esquizotípico: F21</i>	3	2.08
	<i>Otros</i>	24	16.67
Meses de enfermedad	<i>Meses en tratamiento antipsicótico</i>		197.96 ± 111.49

La distribución según el género en el grupo control (58% hombres; n=58 y 42% mujeres; n=42) fue semejante al grupo experimental y la media de edad se estableció en 48.12 ± 12.08 (Tabla 54).

Tabla 54. Principales características del grupo control.

Característica	N=100
Edad media	48.12 (12.08)
Sexo	
Hombres	58 (58%)
Mujeres	42 (42%)

Factores de riesgo cardiovascular y antecedentes médicos

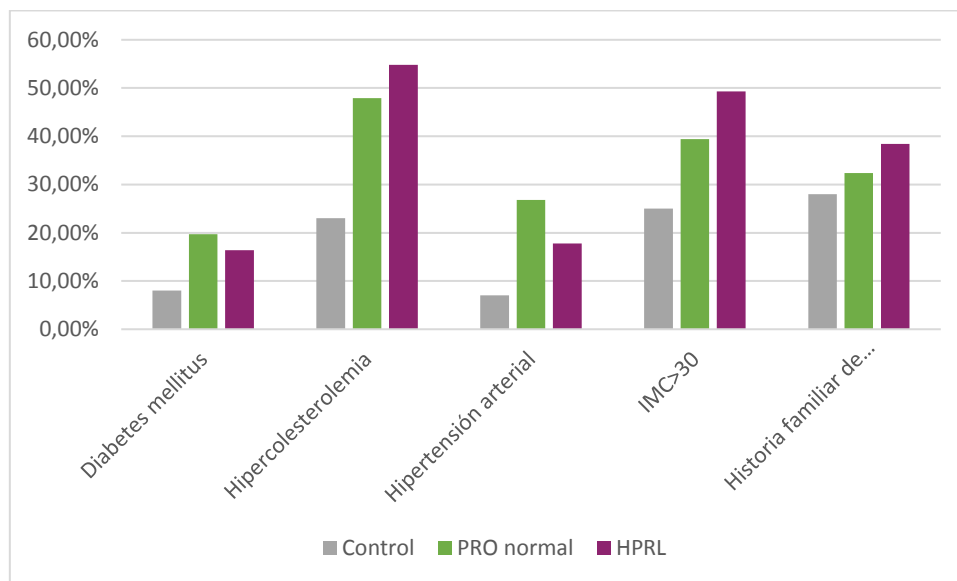
Respecto a la presencia de factores de riesgo y antecedentes médicos existe una menor prevalencia de obesidad, diabetes mellitus, hipercolesterolemia e hipertensión arterial en el grupo control (Tabla 55).

Tabla 55. Prevalencia de comorbilidad médica entre los grupos.

		Control		PRL normal		HPRL	
		N=100	%	N=71	%	N=73	%
ANTECEDENTES							
Ictus	No	100	100.0%	70	98,6%	73	100,0%
	Sí	0	0.0%	1	1,4%	0	0,0%
Angina de esfuerzo	No	99	99.0%	69	97,2%	73	100,0%
	Sí	1	1.0%	2	2,8%	0	0,0%
Insuficiencia cardiaca	No	98	98.0%	70	98,6%	71	97,3%
	Sí	2	2.0%	1	1,4%	2	2,7%
Nefropatía	No	100	100.0%	69	97,2%	73	100,0%
	Sí	0	0.0%	2	2,8%	0	0,0%
Insuficiencia renal	No	98	98.0%	68	95,8%	72	98,6%
	Sí	2	2.0%	3	4,2%	1	1,4%
EAP.	No	100	100.0%	71	100,0%	73	100,0%
	Sí	0	0.0%	0	0,0%	0	0,0%
Retinopatía	No	100	100.0%	71	100,0%	73	100,0%
	Sí	0	0.0%	0	0,0%	0	0,0%
AOS	No	99	99.0%	68	95,8%	69	94,5%
	Sí	1	1.0%	3	4,2%	4	5,5%
Historia*	No	72	72.0%	48	67,6%	45	61,6%
	Sí	28	28.0%	23	32,4%	28	38,4%
IMC>30	No	75	75.0%	43	60,6%	37	50,7%
	Sí	25	25.0%	28	39,4%	36	49,3%
Hipertensión arterial	No	93	93.0%	52	73,2%	60	82,2%
	Sí	7	7.0%	19	26,8%	13	17,8%
Hipercolesterolemia	No	77	77.0%	37	52,1%	33	45,2%
	Sí	23	23.0%	34	47,9%	40	54,8%
Diabetes mellitus	No	92	92.0%	57	80,3%	61	83,6%
	Sí	8	8.0%	14	19,7%	12	16,4%
HVI	No	98	98.0%	68	95,8%	72	98,6%
	Sí	2	2.0%	3	4,2%	1	1,4%
Proteinuria	No	100	100.0%	71	100,0%	71	97,3%
	Sí	0	0.0%	0	0,0%	2	2,7%

En la siguiente representación se muestran las diferencias de prevalencia entre los grupos en algunos factores de riesgo destacados (Figura 84). Se observa que los individuos con HPRL presentaban mayores tasas de obesidad e hipercolesterolemia, mientras que en el grupo con PRO normal el incremento se produce con la diabetes mellitus y la hipertensión arterial.

Figura 84. Factores de riesgo más prevalentes entre los grupos.



Tratamiento concomitante

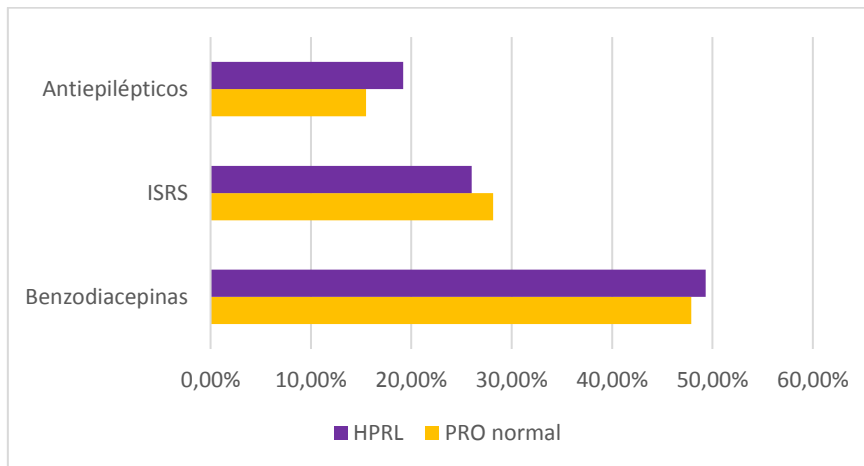
El tipo de fármaco más consumido en los tres grupos son las estatinas. En general, se observa tomando como referencia el porcentaje de consumo de cada fármaco, una mayor polifarmacia en la muestra de salud mental (Tabla 56).

Tabla 56. Tratamientos concomitantes en la muestra (prevalencia %).

Fármaco		Control		PRO normal		HPRL	
		n	%	n	%	n	%
Diuréticos	No	99	99,0%	67	94,4%	65	89,0%
	Sí	1	1,0%	4	5,6%	8	11,0%
Betabloqueantes	No	99	99,0%	69	97,2%	73	100,0%
	Sí	1	1,0%	2	2,8%	0	0,0%
IECAS	No	99	99,0%	66	93,0%	70	95,9%
	Sí	1	1,0%	5	7,0%	3	4,1%
ARAI	No	97	97,0%	64	90,1%	70	95,9%
	Sí	3	3,0%	7	9,9%	3	4,1%
Calcioantagonistas no dihidropiridínicos	No	99	99,0%	71	100,0%	73	100,0%
	Sí	1	1,0%	0	0,0%	0	0,0%
Calcioantagonistas dihidropiridínicos	No	100	100,0%	69	97,2%	73	100,0%
	Sí	0	0,0%	2	2,8%	0	0,0%
Alfabloqueantes	No	100	100,0%	71	100,0%	72	98,6%
	Sí	0	0,0%	0	0,0%	1	1,4%
Estatinas	No	88	88,0%	58	81,7%	60	82,2%
	Sí	12	12,0%	13	18,3%	13	17,8%
Fibratos	No	98	98,0%	66	93,0%	71	97,3%
	Sí	2	2,0%	5	7,0%	2	2,7%
Ezetimiba	No	99	99,0%	71	100,0%	71	97,3%
	Sí	1	1,0%	0	0,0%	2	2,7%
Insulina	No	97	97,0%	65	91,5%	71	97,3%
	Sí	3	3,0%	6	8,5%	2	2,7%
Metformina	No	98	98,0%	64	90,1%	66	90,4%
	Sí	2	2,0%	7	9,9%	7	9,6%
Sulfonilureas	No	100	100,0%	70	98,6%	73	100,0%
	Sí	0	0,0%	1	1,4%	0	0,0%
Giltazonas	No	100	100,0%	67	94,4%	72	98,6%
	Sí	0	0,0%	4	5,6%	1	1,4%
Metiglidinas	No	100	100,0%	70	98,6%	72	98,6%
	Sí	0	0,0%	1	1,4%	1	1,4%
Inhibidor DPP4	No	99	99,0%	70	98,6%	72	98,6%
	Sí	1	1,0%	1	1,4%	1	1,4%
Antiagregantes	No	100	100,0%	68	95,8%	73	100,0%
	Sí	0	0,0%	3	4,2%	0	0,0%

Solo se obtuvieron datos de consumo de psicofármacos en la muestra de salud mental. Por orden de relevancia; benzodiazepinas, antidepresivos ISRS y antiepilépticos, son los fármacos en los que se encontró mayor adherencia (Figura 85).

Figura 85. Psicofarmacología consumida en el grupo de salud mental.



Consumo de tabaco, alcohol y drogas de abuso

En la Tabla 57 se muestra la prevalencia de fumadores entre los grupos. Se aprecia que los fumadores se concentran en los grupos con enfermedad mental.

Tabla 57. Prevalencia de fumadores entre los grupos.

	Control		PRL normal		HPRL		
	N=100	%	N=71	%	N=73	%	
Consumo de tabaco							
Fumador	No	86	86.0%	40	56.3%	46	63.0%
	Sí	14	14.0%	31	43.7%	27	37.0%

El consumo de alcohol no fue relevante en la muestra y el hábito de consumo fue minoritario en los tres grupos excepto en el caso de la cerveza.

Para la muestra experimental también se obtuvieron datos sobre el consumo de drogas. Entre las más utilizadas en últimos tres meses, destaca la marihuana (4.17%) (Tabla 58).

Tabla 58. Consumo de alcohol y drogas en el grupo experimental.

N=144	
Alcohol	
Vino tinto, n (%)	12 (8.33)
Otro tipo, n (%)	2 (1.39)
Cava, n (%)	3 (2.08)
Cerveza 330cc	30 (20.83)
Cerveza 125cc	9 (6.25)
Copa 40cc	6 (4.17)
Drogas consumidas en los últimos tres meses	
Marihuana	6 (4.17)

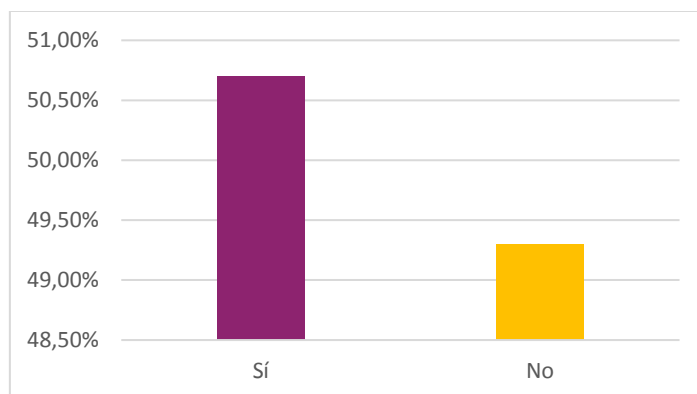
No se encontró ninguna asociación estadística.

Nivel de prolactina

Para la muestra experimental se obtuvo un nivel mediano de PRO de 44.3 ± 29.8 .

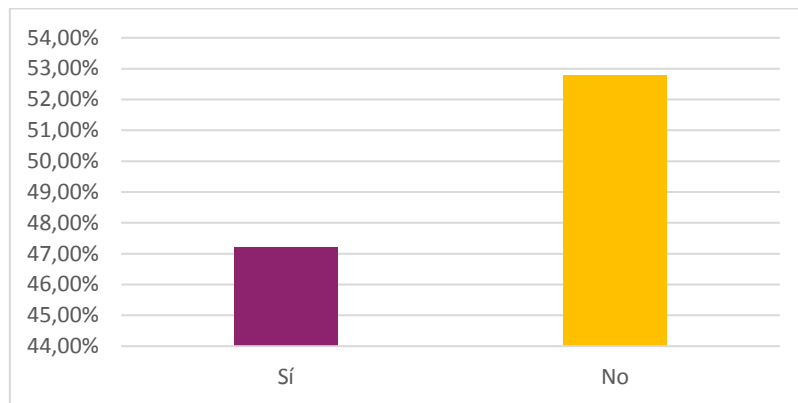
De los 144 pacientes, el 49,30% (n=71) presentaban PRL normal y el 50,70% (n=73) presentaron HPRL (Figura 86).

Figura 86. Presencia de HPRL en la muestra experimental (%).



Recibían en el presente fármacos hiperprolactinémicos el 47,22% (n=68) y no hiperprolactinémicos el 52,78% (n=76) (Figura 87).

Figura 87. Adherencia a fármacos hiperprolactinémicos en el presente (%).



Entre los tratamientos hiperprolactinémicos se registraron adherencias en el momento presente a: risperidona, paliperidona, haloperidol, olanzapina a dosis mayores a 15mg diarios, levopromacina, y zuclopentixol. En relación con los no hiperprolactinémicos: aripiprazol, olanzapina a dosis menores o iguales a 15mg diarios, quetiapina, clozapina y caripracina.

Por otro lado, se analizó la toma de fármacos en algún momento del seguimiento y su posible relación con el grado de severidad de HPRL. De entre todos los fármacos consumidos, se muestran en la Tabla 58 los que presentaron una mayor frecuencia de consumo en la muestra. Se encontró una relación altamente significativa entre severidad de prolactinemia y a toma de paliperidona ($p < 0.001$); y entre severidad de prolactinemia y la toma de risperidona ($p < 0.001$) en algún momento del seguimiento.

- De entre los que toman paliperidona: de los que no han tomado nunca paliperidona el 65.3% presenta HPRL y de entre los que lo han tomado el 88.7% presenta HPRL.
- De entre los que toman risperidona: de los que no han tomado nunca el fármaco el 59.4% presenta HPRL y de entre los que lo han tomado el 90.4% presenta HPRL.

Tabla 59. Relación entre HPRL/PRO normal con los cuatro tratamientos más prescritos durante algún momento del seguimiento.

		Olanzapina		Aripiprazol		Paliperidona		Risperidona									
		No		Sí		No		Sí									
		n	%	n	%	n	%	n	%								
Grupo experimental	<i>PRL normal</i>	27	20,3%	27	30,7%	16	15,0%	38	33,3%	43	34,7%	11	11,3%	43	40,6%	11	9,6%
	<i>HPRL</i>	106	79,7%	61	69,3%	91	85,0%	76	66,7%	81	65,3%	86	88,7%	63	59,4%	104	90,4%

Relevancia clínica de parámetros bioquímicos y físicos asociados al riesgo cardiovascular

Perfil glucémico y lipídico

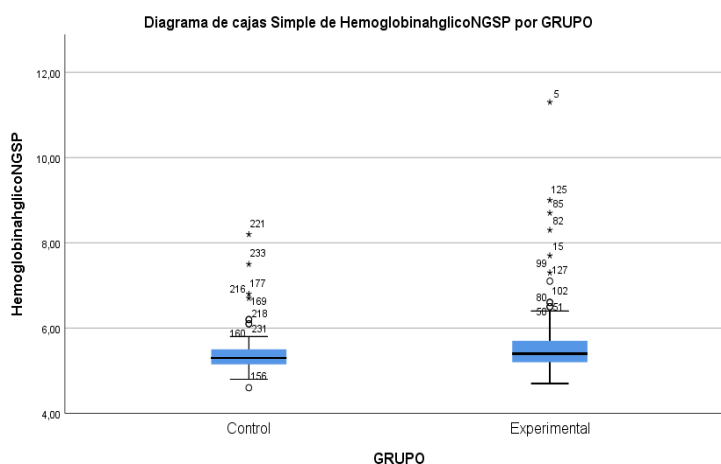
En primer lugar, se realizó una comparación entre el total de la muestra experimental y el grupo control. Observando que el grupo con enfermedad mental presenta mayores estimaciones de glucosa en sangre ($p < 0,001$), así como de hemoglobina glicosilada ($p = 0,008$) (Figura 88), valor de referencia utilizado en el control de la progresión de la enfermedad diabetológica (Tabla 60).

En la valoración del perfil lipídico se obtuvieron mayores cifras de triglicéridos y menores cifras de HDL en el grupo experimental ($p = < 0,001$ en ambos casos). A nivel descriptivo el valor de LDL era más en el grupo con enfermedad mental (Tabla 60).

Tabla 60. Comparación del perfil diabético y lipídico entre el grupo control y experimental.

	Control n=100		Experimental n=144		P-Valor
	Media	Desviación estándar	Media	Desviación estándar	
Glucosa	85,16	12,90	98,02	27,89	<0,001
HbA1c	5,40	0,51	5,63	0,84	0,008
Colesterol total	187	29	188	36	0,520
Triglicéridos	84	49,7	103,5	163,9	<0,001
HDL	59,8	17,4	48,5	14,3	<0,001
LDL	111,9	25,5	116,7	37,3	0,298

Figura 88. Valor de HbA1c en el grupo control y experimental.



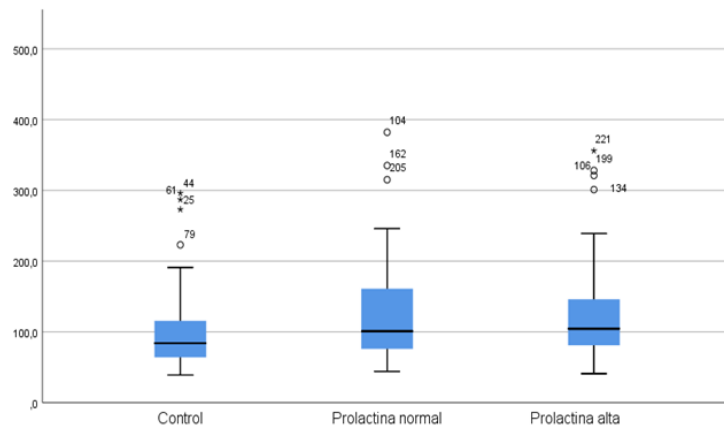
Si realizamos esta misma comparación entre los individuos que presentaban HPRL y los que mantenían un valor de PRO normal (Tabla 61), se observan valores fisiológicos más alejados de la normalidad en el grupo con HPRL en referencia al colesterol total, LDL y en triglicéridos resultando una diferencia significativa por medio de la prueba de Kruskal-Wallis ($p=0,001$). Por el contrario, el nivel de glucosa, HbA1c y HDL estaba más afectado en el grupo con PRO normal.

Tabla 61. Comparación del perfil diabético y lipídico entre el grupo con PRO normal y grupo con HPRL.

	PRO normal n=71		HPRL n=73		P-Valor
	Media	Desviación estándar	Media	Desviación estándar	
Glucosa	93,00	31,74	89,00	22,99	<0,001
HbA1c	5,68	1,01	5,59	0,51	0,03
Colesterol total	183	36	192	35	>0,05
Triglicéridos	101,0	69,6	105	223	0,001
HDL	45,5	12,4	51,7	15,6	<0,001
LDL	114,5	35,1	118,9	39,6	>0,05

En la siguiente figura se muestra el resultado analítico del valor de triglicéridos para los tres grupos analizados (Figura 89).

Figura 89. Valor de triglicéridos en el grupo control, PRO normal e HPRL.



Se representan a continuación los valores de HDL (Figura 90), glucosa (Figura 91) y HbA1c (Figura 92) comparados entre los tres grupos que componían el análisis.

Figura 90. Valor de HDL en el grupo control, PRO normal e HPRL.

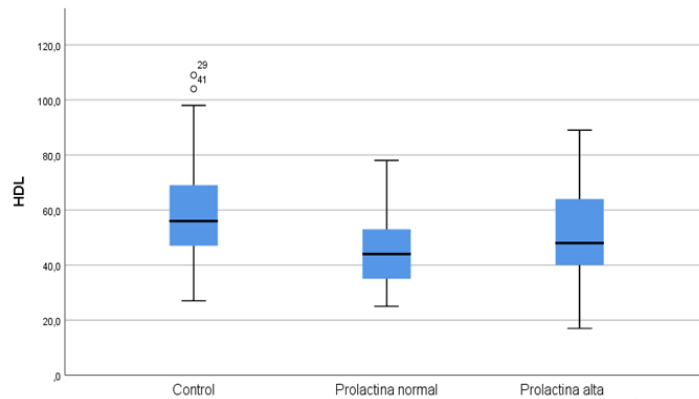


Figura 91. Valor de glucosa en el grupo control, PRO normal e HPRL.

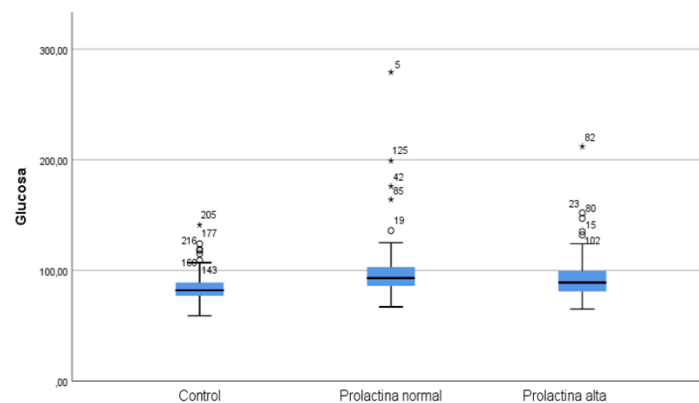
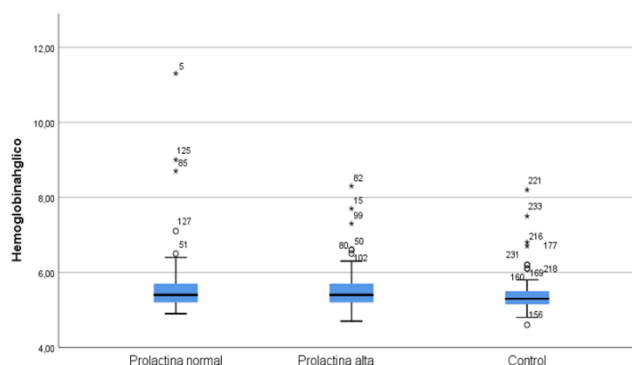


Figura 92. Valor de HbA1c en el grupo control, PRO normal e HPRL.



Obesidad

En la Tabla 62 se aprecia un mayor índice de obesidad en el grupo experimental. Destacando significancia estadística en el valor del peso (kg) con la prueba U-Mann Whitney ($p < 0,001$).

Tabla 62. Comparación de valores relacionados con la obesidad entre el grupo control y el experimental.

	Control n=100		Experimental n=144		P-Valor
	Media	Desviación estándar	Media	Desviación estándar	
Peso (kg)	85,16	12,90	98,02	27,89	<0,001
Cintura (cm.)	101	9,05	107	10,67	<0,001
IMC	21,10	4,04	29,25	6,33	<0,001

Dentro del grupo experimental se observa que los pacientes con HPRL tiene una peor composición corporal, presentando mayor índice de peso corporal, IMC, mayor porcentaje de grasa corporal y visceral, y menor porcentaje de masa muscular (Tabla 63).

Tabla 63. Comparación de valores relacionados con la obesidad entre el grupo PRO normal y el de HRPL.

	PRO normal n=71		HPRL n=73		P-Valor
	Media	Desviación estándar	Media	Desviación estándar	
Peso	83,30	16,7	84,90	19,5	<0,001
Cintura (cm.)	100	14	100	15	<0,001
IMC	28,9	5,3	29,6	6,7	<0,001
% grasa corporal	32,42	9,13	35,77	9,52	0,0038
% grasa visceral	8,3	15	8,5	16	<0,001
% masa muscular	63,86	8,46	60,58	9,17	0,038
ICC	0,93	0,09	0,90	0,1	0,305

ICC: índice cintura cadera.

En las siguientes figuras se puede observar las diferencias en el peso (Figura 93), cintura (Figura 94) e IMC (Figura 95) entre los tres grupos.

Figura 93. Valor del peso en el grupo control, Pro normal e HPRL.

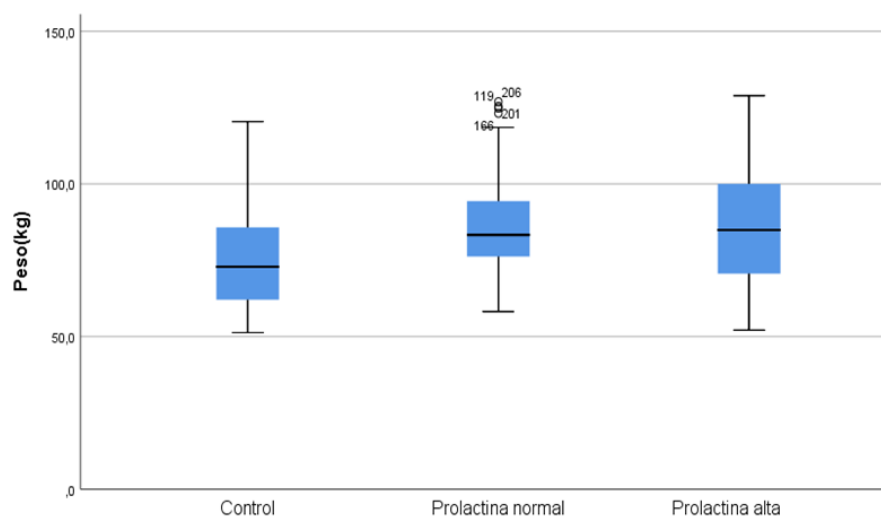


Figura 94. Valor de cintura en el grupo control, PRO normal e HPRL.

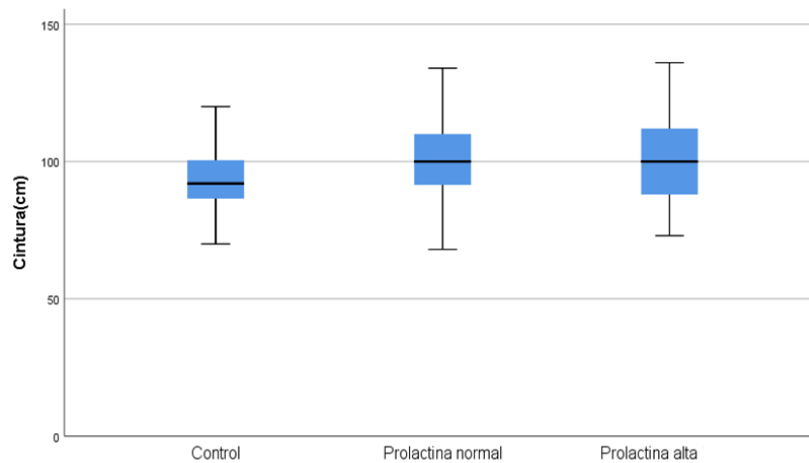
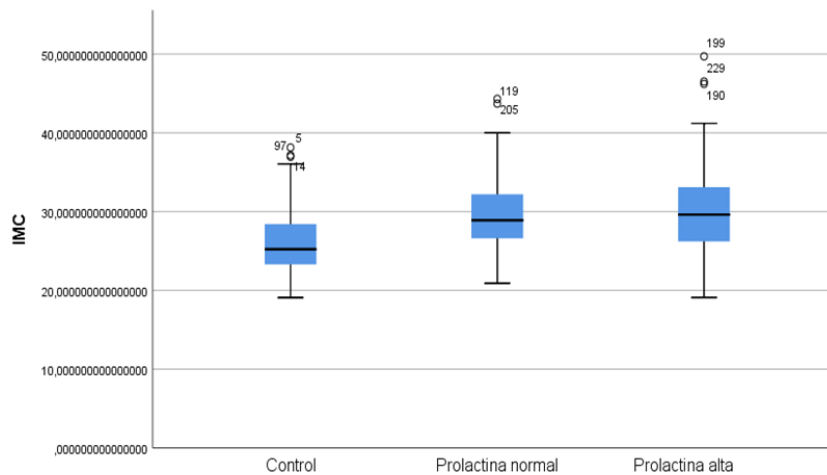


Figura 95. Valor de IMC en el grupo control, Pro normal e HPRL.



Inflamación y daño tisular

Se midieron parámetros bioquímicos inflamatorios para conocer su relación con el riesgo cardiovascular.

En este caso, en el grupo con enfermedad mental hay mayor presencia de fibrinógeno, GOT, ALT y de PCR-us con significación estadística según test de U-Mann Whitney ($p < 0,001$) (Tabla 64).

Tabla 64. Comparación entre grupo de enfermedad mental y control de parámetros inflamatorios.

	Control n=100		Experimental n=144		P-Valor
	Media	Desviación estándar	Media	Desviación estándar	
Fibrinógeno	292,00	67,24	308,00	85,45	0,02
PCR-us	0,11	0,40	0,24	0,77	<0,001
GOT	19,50	20,40	20,00	34,44	0,23
ALT	19,00	9,64	21,00	11,28	0,27

PCR-us: proteína C reactiva ultrasensible; GOT: Glutámico oxalacético transaminasa; ALT: alanina aminotransferasa.

Del mismo modo, al comparar los dos grupos en los que se dividen los pacientes con enfermedad mental se observa una mayor presencia de inflamación en el grupo con HPRL (PCR y PCR-us) (Tabla 65).

A nivel descriptivo en el grupo con PRO normal se aprecia una ligera tendencia a un mayor daño tisular con niveles más altos de fibrinógeno, troponina T ultrasensible y creatina cinasa (Tabla 65).

Tabla 65. Comparación entre grupo de enfermedad mental y control de parámetros inflamatorios.

	PRO normal=71		HPRL n=73		P-Valor
	Media	Desviación estándar	Media	Desviación estándar	
Fibrinógeno	320	81,44	305,50	89,86	0,050
Troponina T ultrasensible	7,37	5,01	6,28	3,37	0,371
Creatina cinasa	113	124,87	111	413,96	0,795
LDH	172,00	27,61	177,50	39,51	0,141
PCR	0,25	1,12	0,26	0,40	0,992
PCR - us	0,21	1,01	0,26	0,38	1
ALT	22	24,00	19,50	18,00	0,459
GOT	19,00	33,57	20,00	35,51	0,486

PCR-us: proteína C reactiva ultrasensible; GOT: Glutámico oxalacético transaminasa; ALT: alanina aminotransferasa; LDH: lactato deshidrogenasa; PCR: proteína C reactiva.

Salud arterial

Con la comparación de grupos (grupo control contra experimental) se apreció un aumento de los valores de la presión arterial y de la frecuencia cardíaca en el grupo experimental con significancia estadística alta ($p < 0,001$)

y un incremento de la rigidez arterial y la de la velocidad de la onda de pulso a nivel central y periférico ($p < 0,001$) (Tabla 66).

Tabla 66. Comparación de salud arterial entre grupo control y experimental.

	Control n=100		Experimental n=144		P-Valor
	Media	Desviación estándar	Media	Desviación estándar	
PAS (mmHg)	118,25	14,79	119,67	13,6	0,14
PAD (mmHg)	75,00	9,69	78,50	8,29	<0,001
FC	69,43	8,14	81,17	14,50	<0,001
CAVI	7,20	1,22	7,30	1,61	0,59
ABI	1,11	0,09	1,11	1,14	0,58
VOPcf	6,62	2,1	6,8	1,28	<0,001
VOPbt	11,46	1,85	12,68	2,44	<0,001

PAS: presión arterial sistólica; PAD: presión arterial diastólica; FC: frecuencia cardíaca. CAVI: índice vascular tobillo corazón; ABI: índice tobillo brazo; VOPcf: velocidad de la onda de pulso carótida femoral; VOPbt: velocidad de la onda de pulso brazo. tobillo.

En la Tabla 67 se recogen los datos para el grupo de enfermedad mental, divididos entre los individuos con HPRL y PRO normal. Destacando a nivel descriptivo mayores valores para CAVI y ABI en el grupo con PRO normal y mayores estimaciones en la velocidad de la onda de pulso en las personas con HPRL.

Tabla 67. Comparación de salud arterial entre grupo PRO normal e HPRL.

	PRO normal n=71		HPRL n=73		P-Valor
	Media	Desviación estándar	Media	Desviación estándar	
PAS (mmHg)	119,50	12,49	119,67	13,71	0,155
PAD (mmHg)	78,50	7,63	78,50	8,91	1
FC	83,59	14,17	81,62	14,86	<0,001
CAVI	7,30	1,79	7,25	1,40	0,750
ABI	1,12	0,13	1,11	0,14	0,762
VOPcf	6,60	1,24	7	1,36	0,445
VOPbt	11,52	1,63	12,71	1,86	0,223

PAS: presión arterial sistólica; PAD: presión arterial diastólica; FC: frecuencia cardíaca. CAVI: índice vascular tobillo corazón; ABI: índice tobillo brazo; VOPcf: velocidad de la onda de pulso carótida femoral; VOPbt: velocidad de la onda de pulso brazo. tobillo.

En las siguientes figuras (Figura 96 y Figura 97) se muestran algunas comparaciones entre los tres grupos:

Figura 96. Diferencias en la presión arterial diastólica entre los grupos.

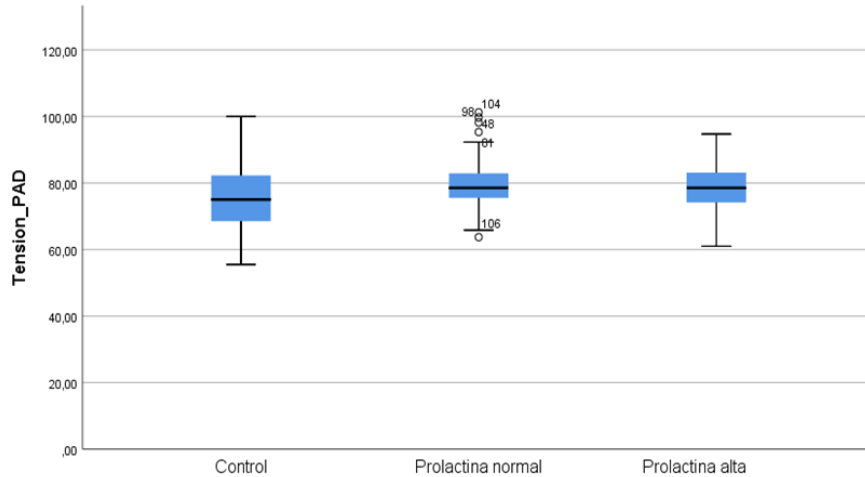
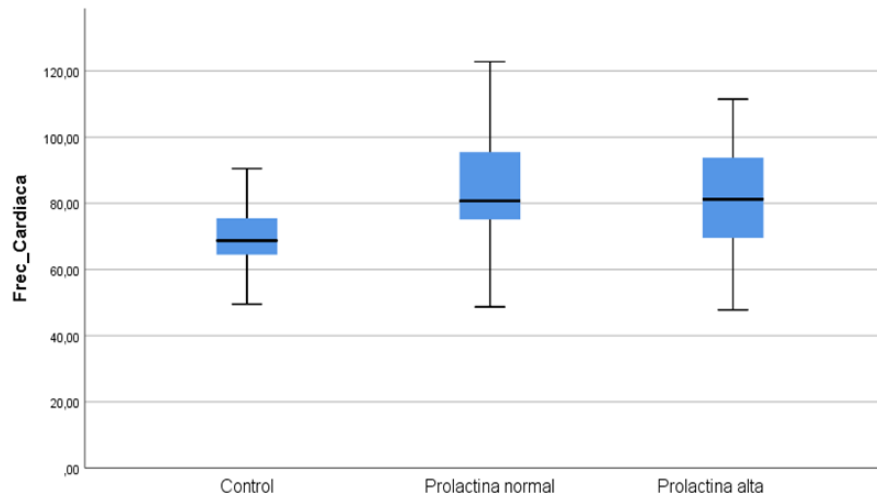


Figura 97. Diferencias en la frecuencia cardíaca entre los grupos.



Adherencia a la dieta mediterránea

Se puede destacar de los resultados un mayor consumo de vino, frutos secos y aceite de oliva en el grupo control. Y de verdura y bebidas azucaradas en el grupo experimental (Tabla 68). Se encontró una asociación altamente significativa entre el consumo de bebidas azucaradas (refrescos principalmente) y la presencia de obesidad ($p=0,001$).

Tabla 68. Adherencia a cada ítem de la dieta mediterránea entre los grupos estudiados (prevalencia %).

Dieta		Control n=100		PRO normal n=71		HPRL n=73	
		n	%	n	%	n	%
DIETA 1	No	6	6,0%	4	5,6%	4	5,5%
	Sí	94	94,0%	67	94,4%	69	94,5%
DIETA 2	3 o menos cucharadas	59	59,0%	59	83,1%	62	84,9%
	4 o más cucharadas	41	41,0%	12	16,9%	11	15,1%
DIETA 3	1 o menos	82	82,0%	39	54,9%	43	58,9%
	2 o más	18	18,0%	32	45,1%	30	41,1%
DIETA 4	2 o menos	66	66,0%	52	73,2%	47	64,4%
	3 o más	34	34,0%	19	26,8%	26	35,6%
DIETA 5	1 o más	19	19,0%	10	14,1%	24	32,9%
	Menos de 1	81	81,0%	61	85,9%	49	67,1%
DIETA 6	1 o más	8	8,0%	7	9,9%	7	9,6%
	Menos de 1	92	92,0%	64	90,1%	66	90,4%
DIETA 7	1 o más	8	8,0%	19	26,8%	17	23,3%
	Menos de 1	92	92,0%	52	73,2%	56	76,7%
DIETA 8	6 o menos	87	87,0%	71	100,0%	72	98,6%
	7 o más	13	13,0%	0	0,0%	1	1,4%
DIETA 9	2 o menos	74	74,0%	42	59,2%	46	63,0%
	3 o más	26	26,0%	29	40,8%	27	37,0%
DIETA 10	2 o menos	70	70,0%	44	62,0%	53	72,6%
	3 o más	30	30,0%	27	38,0%	20	27,4%
DIETA 11	2 o más	60	60,0%	36	50,7%	46	63,0%
	Menos de 2	40	40,0%	35	49,3%	27	37,0%
DIETA 12	2 o menos	78	78,0%	64	90,1%	62	84,9%
	3 o más	22	22,0%	7	9,9%	11	15,1%
DIETA 13	No	44	44,0%	19	26,8%	22	30,1%
	Sí	56	56,0%	52	73,2%	51	69,9%
DIETA 14	1 o menos	58	58,0%	1	1,4%	2	2,7%
	2 o más	42	42,0%	70	98,6%	71	97,3%

No se encontraron diferencias significativas en la adherencia a la dieta mediterránea.

Actividad física

En primer lugar, se clasificó el gasto energético cuantificado en MET según nivel de actividad de los individuos, su género, eel grupo del estudio al que pertenecían y el nivel de PRO (Tabla 69 y Tabla 70).

Tabla 69. Distribución del gasto energético (en MET-minutos/semana) por actividad, según género, grupo de salud mental y niveles de HPRL.

		Mets Actividad Intensa			Mets Actividad Moderada			Mets Caminar		
		P25	Mediana	P75	P25	Mediana	P75	P25	Mediana	P75
MUESTRA GLOBAL		0	0	0	0	0	100.0	594.0	1014.8	1386.0
GENERO	Masculino	0	0	0	0	0	280.0	495.0	1039.5	1386.0
	Femenino	0	0	0	0	0	0	594.0	924.0	1386.0
		Estadígrafo (U)			6296.0			6965.5		
		P-Valor			0.028*			0.635		
SALUD MENTAL	Control	0	0	0	0	0	360.0	462.0	1014.8	1386.0
	Experimental	0	0	0	0	0	0	693.0	981.8	1386.0
		Estadígrafo (U)			5860.0			7105.0		
		P-Valor			0.001**			0.860		
NIVELES HPRL	control	0	0	0	0	0	360.0	462.0	1014.8	1386.0
	PRL normal	0	0	0	0	0	0	462.0	792.0	1386.0
		HPRL			0			693.0		
		Estadígrafo (H)			11.867			0.980		
		P-Valor			0.003**			0.613		

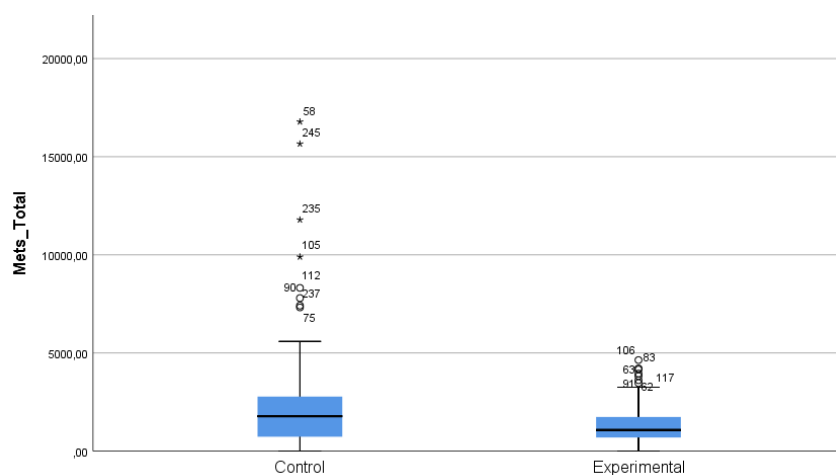
Tabla 70. Distribución del gasto energético (en MET-minutos/semana) según género, grupo de salud mental y niveles de HPRL.

		Mets Totales		
		P25	Mediana	P75
MUESTRA GLOBAL		693.0	1386.0	2133.0
GENERO	Masculino	693.0	1386.0	2772.0
	Femenino	693.0	1173.0	1806.0
Estadígrafo (U)			5959.5	
P-Valor			0.020*	
SALUD MENTAL	Control	731.0	1776.0	2772.0
	Experimental	693.0	1073.0	1732.5
Estadígrafo (U)			5411.5	
P-Valor			0.001**	
NIVELES HPRL	control	731.0	1776.0	2772.0
	PRL normal	693.0	1039.5	1893.0
	HPRL	693.0	1155.0	1546.0
	Estadígrafo (H)		10.921	
	P-Valor		0.004**	

Las diferencias en los Mets de actividad física según el género de los pacientes resultaron altamente significativas ($p=0.004$), y significativas en actividad física moderada ($p=0.028$) y mets totales ($p=0.020$).

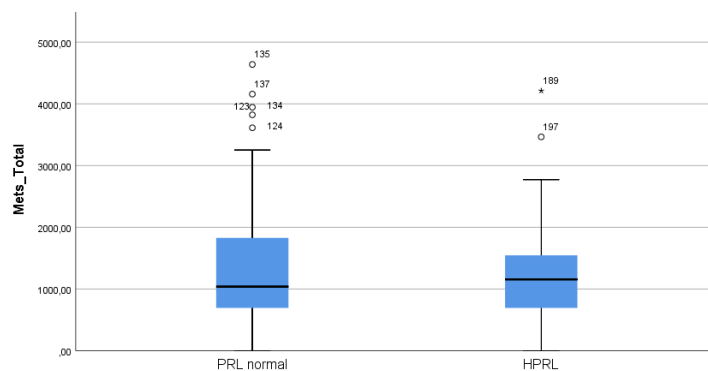
Las diferencias en los Mets de actividad física, moderada y totales según el grupo de salud mental resultaron altamente significativas ($p<0.001$; $p=0.001$; $p=0.001$, respectivamente). En cuanto a los mets totales, fueron menores en el grupo experimental (Figura 98).

Figura 98. Diferencia de Mets totales en el grupo control y experimental.



Considerando solamente los pacientes del grupo experimental (n=144), la mediana de Mets totales en el grupo de PRL normal (n=71) fue 1039.5 (1200), frente a la mediana 1155 (893) en el grupo HPRL (n=73). Estas diferencias resultaron no significativas (p=0.840) (Figura 99):

Figura 99. Diferencia de Mets totales en el grupo PRO normal e HPRL.

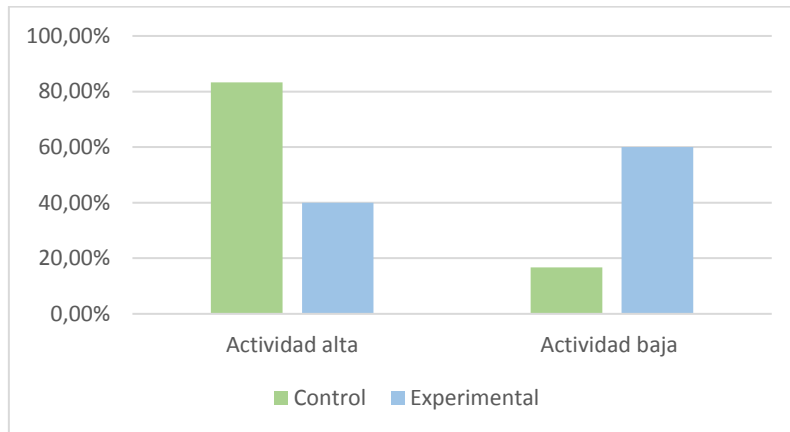


A nivel general, tanto en la muestra de controles como del grupo experimental de salud mental se observó que a nivel descriptivo los pacientes fumadores presentaron menor cantidad de mets que los pacientes no fumadores. Las diferencias globales entre los tres grupos resultaron significativas en el grupo control (H=9.565; p=0.008), pero no en el grupo experimental (H=4.080; p=0.130).

En cuanto al nivel de actividad física, obtenido a partir de la clasificación final realizada en el IPAQ, en la muestra global (n=244) se observó que un 22.5% de los pacientes presentaron un nivel bajo o inactivo, un 72.5% nivel moderado y un 4.9% nivel alto. En el caso de los pacientes del grupo control (n=100): 22% nivel bajo o inactivo, 68% nivel moderado y 10% nivel alto. En el caso de los pacientes del grupo experimental (n=144): 22.9% nivel bajo/inactivos, 75.7% moderado, 1.4% alto.

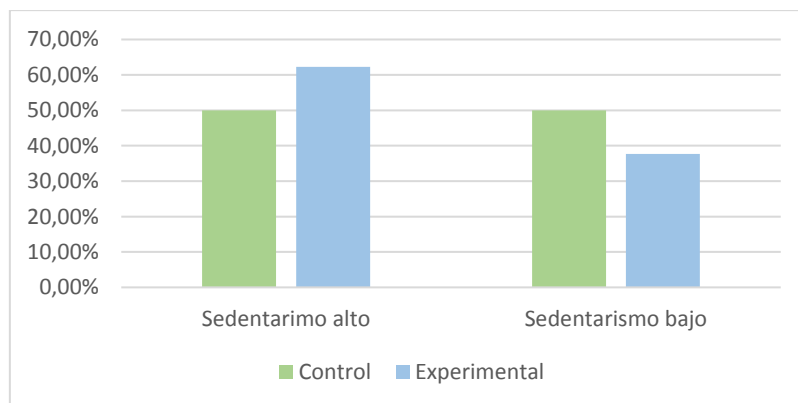
En cuanto al nivel de actividad física puede observarse a nivel descriptivo en esta muestra de pacientes que aquellos con un nivel alto de actividad son principalmente pacientes del grupo control (83.3% vs 16.7%), al contrario de lo que ocurre en pacientes con actividad baja o inactivos, que son mayoritariamente pacientes del grupo experimental (40% vs 60%) (Figura 100).

Figura 100. Prevalencia de actividad física alta/baja en el grupo control y experimental.



En cuanto al nivel de sedentarismo (considerado a partir de las 6h diarias), obtenido a partir de la clasificación final realizada en el IPAQ, en la muestra global (n=244), un 42.2% de los pacientes no presentaron conducta sedentaria (<6h/día), frente al 57.8% que presentaron una conducta sedentaria (6 o más h/día). En el caso de los pacientes del grupo control (n=100), un 50% de ellos presentaron conducta sedentaria. En el caso del grupo experimental (n=144), un 62.3% presentaron conducta sedentaria) (Figura 101).

Figura 101. Prevalencia de sedentarismo en el grupo control y experimental.



Según los niveles de HPRL, no se encontró una asociación significativa entre los niveles de sedentarismo e HPRL (p=0.109).

Síndrome metabólico

Se encontró una asociación altamente significativa entre el índice del síndrome metabólico y los niveles de PRO ($p < 0.001$; $X^2 = 16.214$, Coef. Contingencia = 0.253).

Se observa en la tabla cruzada que, entre las personas sin síndrome metabólico, el 48.6% eran controles, frente a tan solo un 18.2% de controles en el grupo de participantes con síndrome metabólico. De hecho, el 41.8% de ellos, son pacientes con HPRL (Tabla 71).

Tabla 71. Relación entre PRO y síndrome metabólico.

			Control	PRL normal	HPRL	Total
SM	No	Recuento	89	48	46	183
		% dentro de Ind_metabolico	48,6%	26,2%	25,1%	100,0%
	Sí	Recuento	10	22	23	55
		% dentro de Ind_metabolico	18,2%	40,0%	41,8%	100,0%
Total		Recuento	99	70	69	238
		% dentro de Ind_metabolico	41,6%	29,4%	29,0%	100,0%

SM: Síndrome metabólico

La prevalencia de síndrome metabólico en los diferentes grupos queda representada en las Figuras 102 y 103.

Figura 102. Prevalencia de síndrome metabólico en los tres grupos estudiados.

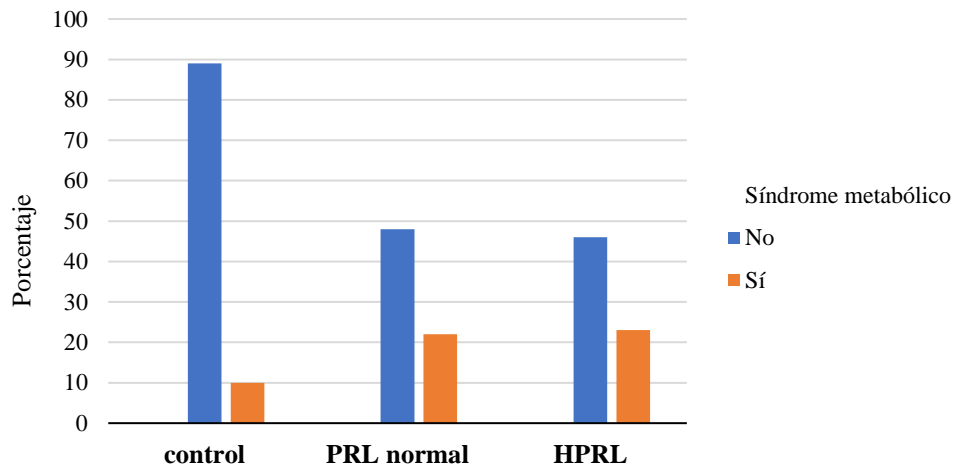
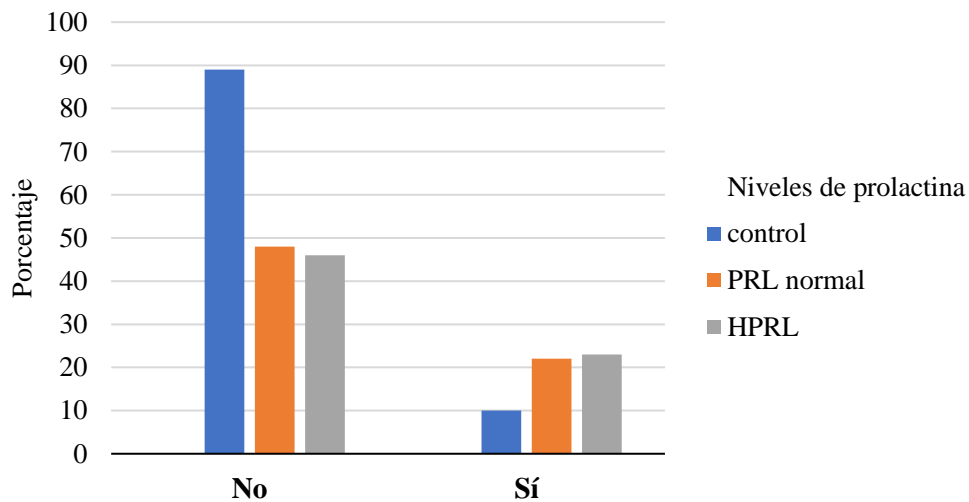


Figura 103. Presencia/ausencia de síndrome metabólico en los tres grupos estudiados.



En la misma línea, estudiando la asociación entre el síndrome metabólico y el grupo de pacientes con enfermedad mental la relación entre ambos también resultó altamente significativa ($p < 0.001$, $X^2 = 16.143$, Coef. Contingencia = 0.252) (Tabla 72) (Figuras 104 y 105).

Tabla 72. Relación entre enfermedad mental y síndrome metabólico.

		Control	Experimental	Total
Ind_metabolico No	Recuento	89	94	183
	% dentro de Ind_metabolico	48,6%	51,4%	100,0%
Sí	Recuento	10	45	55
	% dentro de Ind_metabolico	18,2%	81,8%	100,0%
Total	Recuento	99	139	238
	% dentro de Ind_metabolico	41,6%	58,4%	100,0%

Figura 104. Relación entre enfermedad mental y síndrome metabólico.

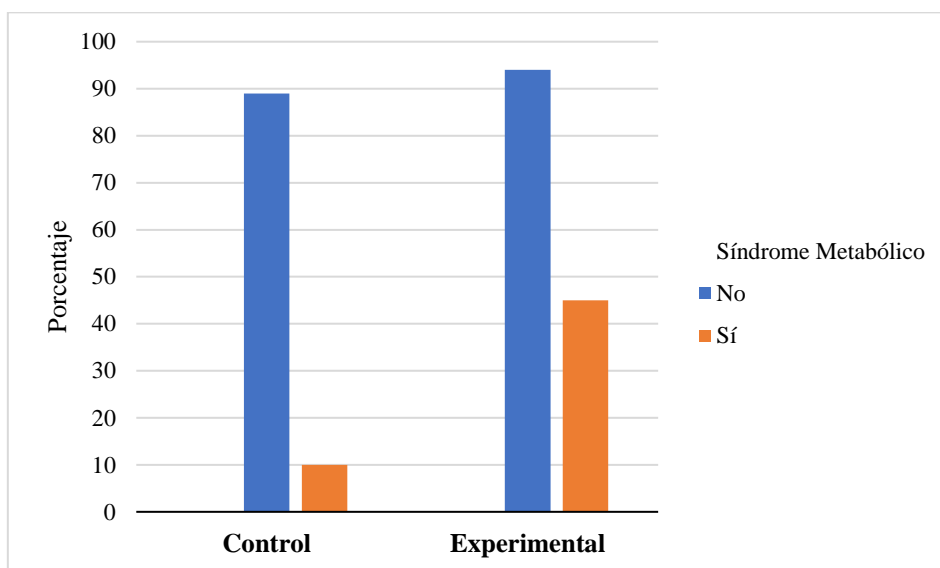
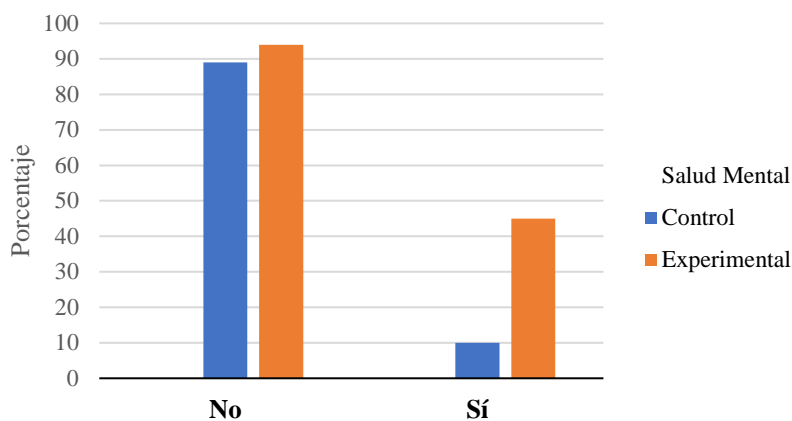


Figura 105. Presencia/ausencia de síndrome metabólico en la enfermedad mental en comparación a grupo control.



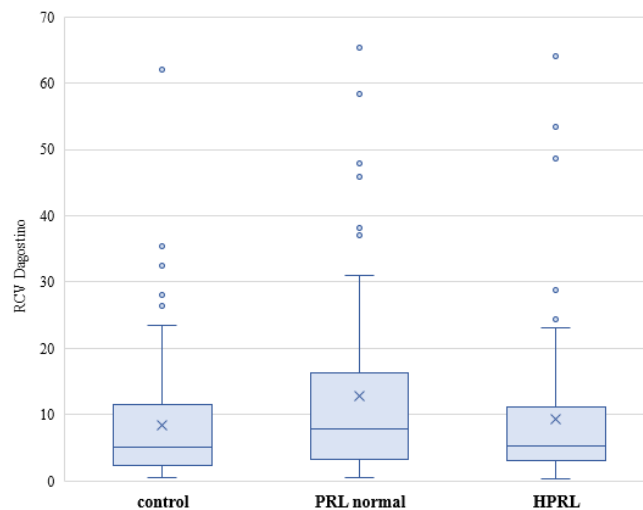
Predicción de riesgo cardiovascular

En relación con el cálculo del riesgo cardiovascular mediante el índice de D'Agostino aparecieron diferencias estadísticamente significativas ($p=0.019$), con valores medianos más altos en PRO normal, seguido de HPRL y control (Tabla 73).

Tabla 73. Estimación de riesgo cardiovascular en los grupos de la muestra.

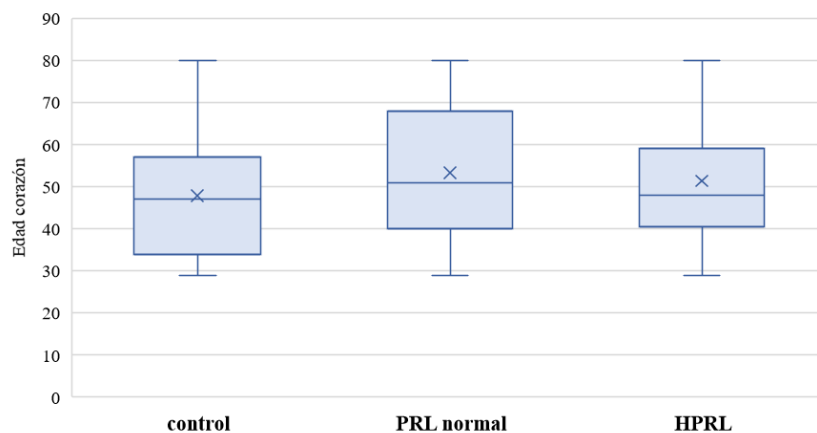
	control			PRL normal			HPRL			p-valor
	Media	Mediana	Ds	Media	Mediana	Ds	Media	Mediana	Ds	
D'Agostino	8,44	5,00	9,32	12,77	7,85	13,72	9,38	5,28	11,65	0,019
Edad del corazón	48	47	15	53	51	17	51	48	15	0,041
% Ten-year risk of fatal cardiovascular disease	1,23	0,52	1,84	1,23	0,48	1,83	0,91	0,36	1,44	0,99
% Ten-year risk of fatal cardiovascular disease (diabetes)	1,57	0,53	2,89	2,20	0,58	4,09	1,33	0,43	2,71	0,612

Figura 106. Riesgo cardiovascular (D'Agostino) en los grupos de la muestra.



Con relación a la estimación de la edad del corazón, se observan diferencias estadísticamente significativas, mayores en pacientes con enfermedad mental ($p=0.041$).

Figura 107. Estimación de la edad del corazón en los grupos de la muestra.



Tanto el índice de D'Agostino como la calculadora de riesgo cardiovascular SCORE permiten clasificar a los pacientes en categorías de riesgo. En la Tabla 74 se recogen los datos de distribución de los participantes según D'Agostino en tres (bajo/moderado/alto) (Figura 108) y dos categorías (bajo-moderado/alto) (Figura 109). Por su parte, el método SCORE clasifica a los participantes en cuatro tipos de riesgo (bajo <1%, moderado (1-5%), alto (5-10%) y muy alto >10%).

Tabla 74. Distribución de participantes de los tres grupos analizados en categorías de riesgo según D'Agostino y SCORE.

	RIESGO	control		PRL normal		HPRL		P-Valor
		n	%	n	%	n	%	
RCV D'Agostino categorías	bajo	70	71,4%	42	59,2%	50	73,5%	0,21
	moderado	18	18,4%	14	19,7%	11	16,2%	
	alto	10	10,2%	15	21,1%	7	10,3%	
RCV D'Agostino 2 categorías	bajo- moderado	88	89,8%	56	78,9%	61	89,7%	0,085
	alto	10	10,2%	15	21,1%	7	10,3%	
SCORECAT	BAJO (<1%)	64	64,0%	46	64,8%	49	70,0%	-
	MODERADO (1-5%)	32	32,0%	20	28,2%	18	25,7%	
	ALTO (5- 10%)	4	4,0%	4	5,6%	3	4,3%	
	MUY ALTO (>10%)	0	0,0%	1	1,4%	0	0,0%	
SCORE_DCAT	BAJO (<1%)	63	63,6%	42	59,2%	47	67,1%	-
	MODERADO (1-5%)	29	29,3%	22	31,0%	19	27,1%	
	ALTO (5- 10%)	6	6,1%	1	1,4%	3	4,3%	
	MUY ALTO (>10%)	1	1,0%	6	8,5%	1	1,4%	

Figura 108. Riesgo cardiovascular según D'Agostino (tres categorías) en los grupos de la muestra.

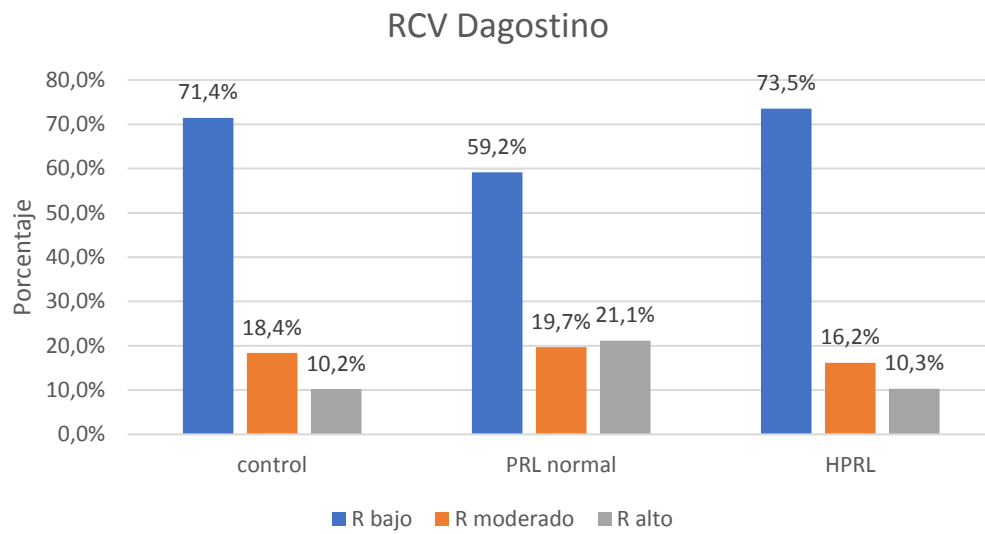


Figura 109. Riesgo cardiovascular según D'Agostino (dos categorías) en los grupos de la muestra.

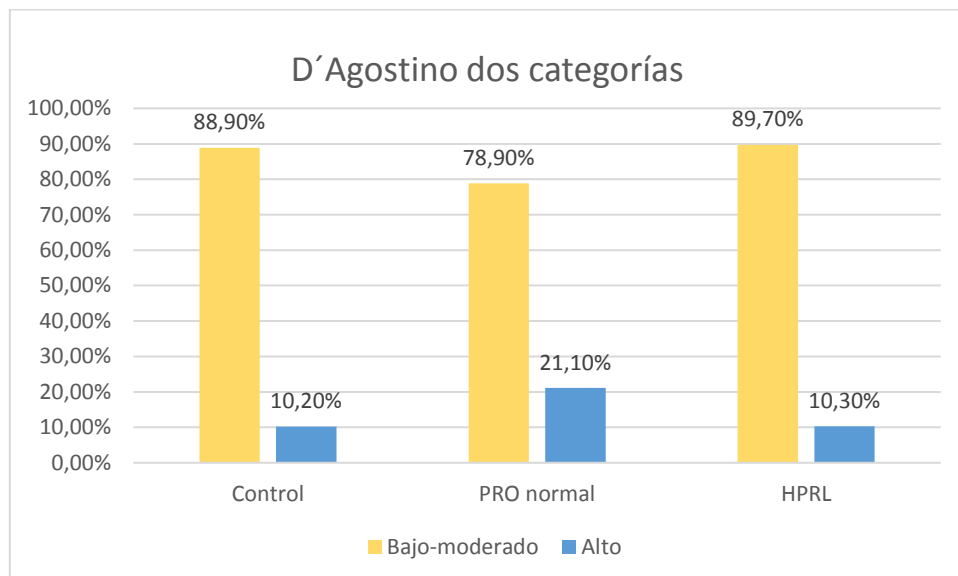
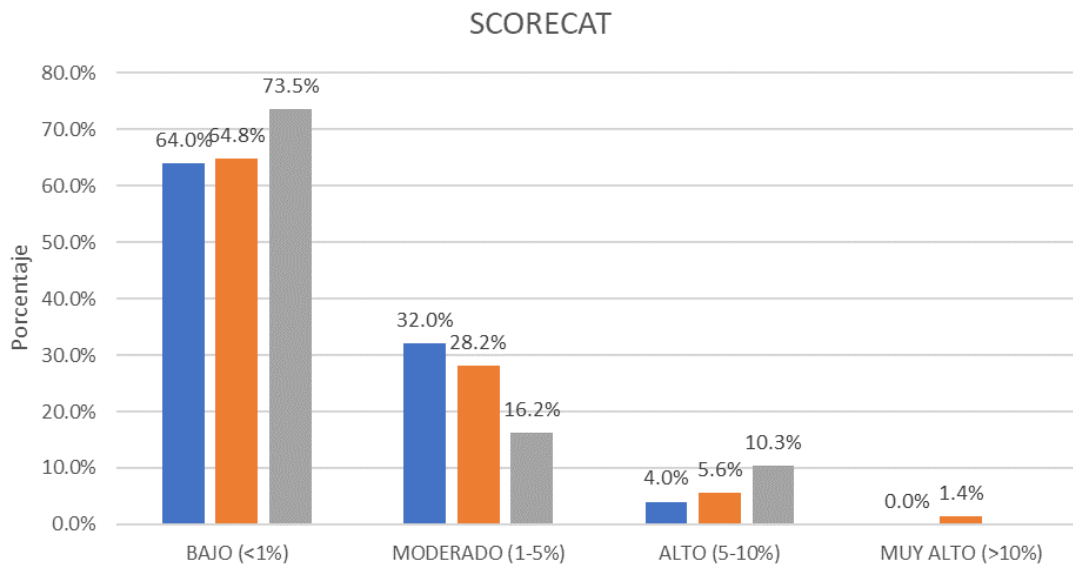


Figura 110. Riesgo cardiovascular según SCORE.



Influencia del tratamiento antipsicótico

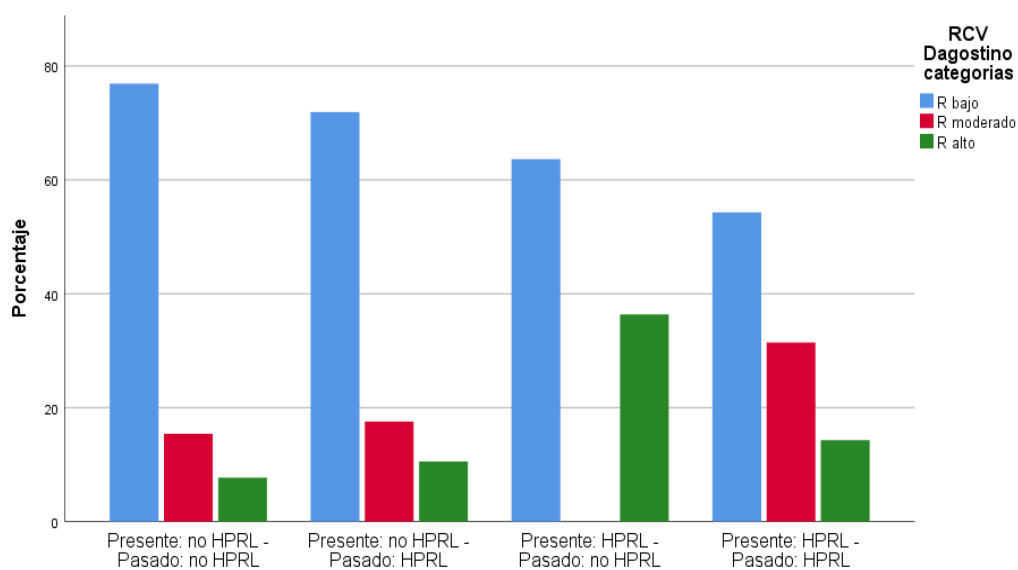
El riesgo cardiovascular se midió en este apartado a través del índice de D'Agostino (bajo, moderado, alto). Examinando su posible asociación con el tipo de tratamiento del paciente en el presente y en el pasado (hiperprolactinémico, no hiperprolactinémico). Con respecto al tipo de tratamiento en el presente y en el pasado, no se observó una relación estadísticamente significativa (presente: $p=0.329$, $\chi^2=2.364$; pasado: $p=0.202$, $\chi^2=3.194$)

Sin embargo, a nivel descriptivo si se aprecia que en el caso de pacientes que están tomando en el presente fármaco Hhiperprolactinémico(hayan tomado fármaco hiperprolactinémico en el pasado o no) el porcentaje de pacientes con riesgo moderado y alto aumenta (Tabla 75) (Figura 111).

Tabla 75. Prevalencia (%) de pacientes adheridos a fármacos hiperprolactinémicos/ no hiperprolactinémicos en el presente y/o pasado según tres categorías de riesgo D'Agostino.

RCV D'Agostino categorías	Riesgo	Recuento	Tratamiento presente y pasado				Total
			Presente: no HPRL - Pasado: no HPRL	Presente: no HPRL - Pasado: HPRL	Presente: HPRL - Pasado: no HPRL	Presente: HPRL - Pasado: HPRL	
	Riesgo bajo	Recuento	10	41	7	19	77
		% dentro de TRAT_PRES_PAS	76,9%	71,9%	63,6%	54,3%	66,4%
	Riesgo moderado	Recuento	2	10	0	11	23
		% dentro de TRAT_PRES_PAS	15,4%	17,5%	0,0%	31,4%	19,8%
	Riesgo alto	Recuento	1	6	4	5	16
		% dentro de TRAT_PRES_PAS	7,7%	10,5%	36,4%	14,3%	13,8%
Total	Recuento	13	57	11	35	116	
	% dentro de TRAT_PRES_PAS	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	

Figura 111. Prevalencia (%) de pacientes adheridos a fármacos hiperprolactinémicos/ no hiperprolactinémicos en el presente y/o pasado según tres categorías de riesgo D'Agostino.



Si se consideran solo los cuatro fármacos APS más prevalentes en el momento actual en la muestra, y no su carácter hiperprolactinémico se aprecia a nivel descriptivo que los fármacos más asociados a riesgos moderados o altos son paliperidona (37.8%) y olanzapina (33.3%) (Tabla 76).

Tabla 76. Prevalencia (%) en el momento presente de risperidona, paliperidona, aripiprazol y olanzapina en la muestra experimental de pacientes según tres categorías de riesgo D'Agostino.

RCV Dagostino categorías	Riesgo	Recuento	Fármaco_Actual				Total
			Risperidona	Paliperidona	Aripiprazol	Olanzapina	
	bajo	Recuento	10	23	39	14	86
		% dentro de Fármaco_Actual	71,4%	62,2%	78,0%	66,7%	70,5%
	moderado	Recuento	2	7	6	5	20
		% dentro de Fármaco_Actual	14,3%	18,9%	12,0%	23,8%	16,4%
	alto	Recuento	2	7	5	2	16
		% dentro de Fármaco_Actual	14,3%	18,9%	10,0%	9,5%	13,1%
Total	Recuento	14	37	50	21	122	
	% dentro de Fármaco_Actual	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	

Si tenemos en cuenta el fármaco del pasado, puede observarse que los dos casos que tomaron olanzapina en el pasado en la actualidad tienen riesgo alto, frente a los que tomaron aripiprazol que su riesgo es en la actualidad moderado (Tabla 77).

Tabla 77. Prevalencia (%) en el pasado de risperidona, paliperidona, aripiprazol y olanzapina en la muestra experimental de pacientes según tres categorías de riesgo D'Agostino.

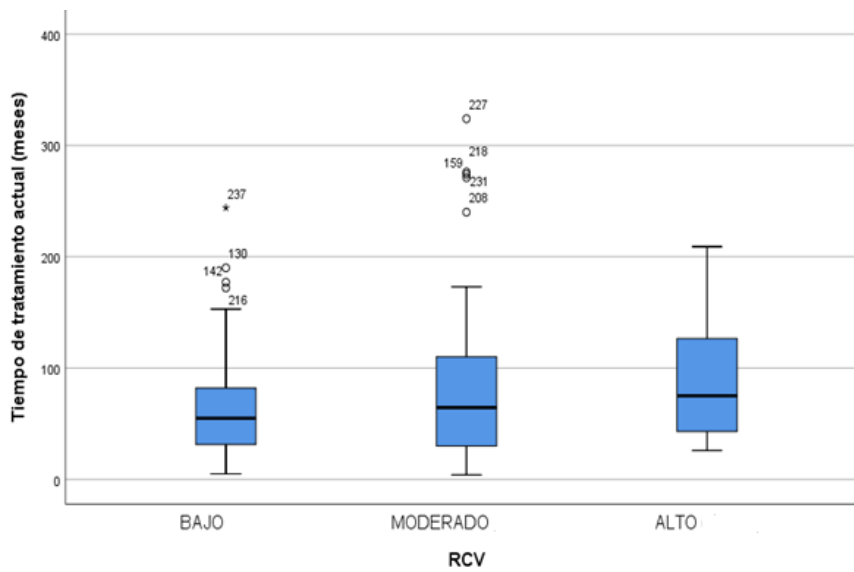
		Fármaco pasado				Total	
		Risperidona	Paliperidona	Aripiprazol	Olanzapina		
RCV D'Agostino categorías	Riesgo bajo	Recuento	35	15	5	6	61
		% dentro de Fármaco_Pasado	67,3%	68,2%	71,4%	75,0%	68,5%
	Riesgo moderado	Recuento	11	5	2	0	18
		% dentro de Fármaco_Pasado	21,2%	22,7%	28,6%	0,0%	20,2%
	Riesgo alto	Recuento	6	2	0	2	10
		% dentro de Fármaco_Pasado	11,5%	9,1%	0,0%	25,0%	11,2%
	Total	Recuento	52	22	7	8	89
		% dentro de Fármaco_Pasado	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%

Por último, del análisis de los niveles de riesgo cardiovascular (D'Agostino) según el número de meses que llevan los pacientes adheridos a un tratamiento en el momento presente, aunque la diferencia resultó no significativa ($p=0.319$) se observa que los pacientes que llevan más meses con el tratamiento tienen un riesgo más alto (moderado/alto) (Tabla 78 y Figura 112).

Tabla 78. Nivel de riesgo cardiovascular (D'Agostino) según número de meses en tratamiento con fármaco actual.

	Categoría	Estadístico	
Número de meses en tratamiento en el momento actual	Bajo	Mediana	55,00
		Rango intercuartil	51
	Moderado	Mediana	64,50
		Rango intercuartil	91
	Alto	Mediana	75,00
		Rango intercuartil	126

Figura 112. Nivel de riesgo cardiovascular (D'Agostino) según número de meses en tratamiento con fármaco actual.



DISCUSIÓN

"*The Maudsley Prescribing Guidelines in Psychiatry*"³¹³, en su 14ª edición, contraindica el uso de fármacos APS hiperprolactinémicos en pacientes menores de veinticinco años, mujeres jóvenes, personas diagnosticadas de osteoporosis y ante la presencia de cáncer de mama³¹⁴; por el empeoramiento en la salud física que puede suponer la presencia de una HPRL en estos grupos poblacionales. La prescripción de ciertos APS puede conllevar a un incremento de la PRO en sangre que en la mayoría de los casos cursa de forma asintomática, elevando el riesgo de sufrir determinados efectos adversos a medida que las cifras altas de PRO se prolongan en el tiempo^{275,285}.

Dado el desconocido papel que tienen las repercusiones patológicas producidas por la PRO, el aumento progresivo del consumo de APS en los últimos años incluso en colectivos de riesgo³¹⁵, y la posición cada vez más relevante que está tomando el debate de la salud mental en nuestra sociedad; el objetivo fundamental de esta Tesis Doctoral fue el de llevar a cabo un estudio centrado en los principales efectos adversos sobre la salud física derivados de la HPRLi asociada al uso de APS.

En este estudio orientado a pacientes con patología psicótica se ha encontrado que la incidencia de HPRLi está relacionada directamente con la adherencia a fármacos APS^{64,316}, manifestándose con la presencia de mayores tasas de prevalencia de DS, osteoporosis y riesgo cardiovascular entre las personas tratadas con APS que provoquen un efecto hiperprolactinémico. En especial, se destacaron los mayores niveles de PRO ante el uso de risperidona, levopromazina, flufenazina y paliperidona.

El principal mecanismo de acción farmacológico de la mayoría de los medicamentos de esta familia terapéutica es el de bloquear los receptores de dopamina en el cerebro produciendo, por un efecto inhibitorio, la liberación de PRO⁶³. Aunque puede afectar tanto a hombres como a mujeres, se ha observado una mayor prevalencia de HPRL en el sexo femenino³¹⁷. En este estudio el grupo de mujeres obtuvo mayores cifras de PRO en sangre con un valor medio de 30ng/ml por encima de los hombres. La susceptibilidad femenina hacia las alteraciones en los niveles de PRO podría deberse a la propia fisiología hormonal que el sexo femenino presenta, pudiendo empeorar hasta ocasionar una infertilidad³¹⁸.

Existen numerosas causas que pueden provocar una DS, entre ellas el tratamiento con APS¹⁰¹. En la literatura científica

se recogen múltiples estudios que se centran en la identificación de la presencia o ausencia del trastorno, pero no son tantos los que tienen en cuenta la intensidad de la DS, que puede suponer el límite en el que comienza el riesgo de abandono del APS³¹⁹ por parte del paciente, siendo este un pilar fundamental en el tratamiento farmacológico de la psicosis. Este hecho sobre todo ocurre entre los hombres³²⁰, como reflejan también los datos obtenidos en esta investigación.

Entre las diversas estimaciones de prevalencia de DS publicadas existe una gran variabilidad. El motivo puede residir en parte al entorno cultural y la educación sexual previa recibida por el individuo. Entre la cultura mediterránea, la expresión sexual está más presente que en zonas asiático-arábicas o de ideologías más conservadoras³²¹, donde el diálogo sexual está más limitado. En este caso, la prevalencia obtenida fue semejante a muestras similares coincidiendo en una mayor afectación entre los varones y destacando entre varios aspectos la pérdida del interés por el sexo⁷⁵ o el retraso en la eyaculación³²². De los datos obtenidos en este estudio se puede dibujar un perfil de paciente tipo con DS de grado intenso en un hombre que presenta HPRL y que está adherido a un APS hiperprolactinémico, identificándose entre ellos a la risperidona, que parece interactuar notablemente con la aparición de DS³²³, y la paliperidona¹²⁰ en menor medida; y teniendo en cuenta también la influencia exponencial que tienen los tratamientos a altas dosis de APS en la aparición y mantenimiento de la DS³²⁴.

Los datos de calidad de vida observados en el estudio sugieren que las elevadas cifras de insatisfacción sexual pueden tener una explicación en el estilo de vida que en algunos casos se ven forzadas a seguir las personas con enfermedad mental con mayor tendencia al estigma social. Debido a estas barreras sería conveniente detectar y trabajar estos aspectos desde un enfoque profesional, al igual, que es necesario aumentar la formación de los trabajadores de la salud mental en la detección y evaluación de trastornos sexuales en las consultas³²⁵.

La constatación de la DS suele ser el síntoma más frecuente asociado a la HPRL³²⁶, aunque lamentablemente apenas se explora de forma rutinaria tras la prescripción de un APS³²⁷. La confirmación de DS tras el inicio de un APS puede ser un síntoma centinela de efectos sobre la salud general asociados a la HPRLi como son la osteoporosis y el riesgo cardiovascular.

Uno de los objetivos de este estudio fue el de identificar en qué momento la HPRL puede provocar daño óseo. En otras investigaciones se ha descrito el riesgo de pérdida de la densidad mineral ósea exponencialmente, de tal manera, que a mayor duración del tratamiento hiperprolactinéxico existe una mayor posibilidad de que se incremente el daño óseo ocasionado. Incluso se ha establecido un momento temporal para la instauración de la osteopenia al cuarto año de tratamiento hiperprolactinéxico²⁷⁸. En el análisis de esta muestra de pacientes no se ha conseguido establecer una línea temporal, pero sí por primera vez en toda la literatura científica revisada, un valor de PRO en el que podría comenzar el desequilibrio óseo, estableciéndose un valor de 44.15 ng/ml para el pico de masa ósea en cadera y de 45.05 ng/ml en la cadera. Este hecho, puede ser un buen punto de partida para evaluar de forma individualizada la situación de cada paciente psicótico y monitorizar su salud ósea.

De hecho, en la muestra se obtuvieron tasas más altas de pérdida de densidad mineral ósea (valores diagnósticos t-score; z-score) entre los individuos que recibían APS relacionados con un aumento de la PRO, de los que estaban en tratamiento con no prolactinéxicos y los controles, traduciéndose en una mayor presencia de osteoporosis y osteopenia asociadas a la HPRL. Se pudo constatar un mayor número de casos entre la risperidona, como también se ha descrito anteriormente en otros estudios²⁷⁷, y un efecto más minoritario con el aripiprazol³²⁸, fármaco que podría comportarse como un protector de la pérdida de densidad mineral ósea²⁸⁵.

Por lo tanto, en aquellos pacientes que pudieran presentar cifras de PRO por encima de los valores señalados estaría indicado un seguimiento más exhaustivo, valorando la causa de la HPRL, si fuera viable pudiendo realizar un cambio a otros APS que parecen haber demostrado un perfil más seguro en este campo, como parecen ser aripiprazol o la clozapina^{329,330}, e iniciando un tratamiento preventivo.

También sería recomendable extender este tipo de estudios a lo largo de una línea temporal más amplia que permitiese identificar posibles daños en los tratamientos APS prolongados³³¹, así como tener en cuenta la posibilidad de que después del mantenimiento de un fármaco hiperprolactinéxico durante un largo periodo de tiempo pueden mantenerse elevados los niveles de PRO.

Como se ha descrito, la elección del plan farmacológico resulta fundamental en el paciente con enfermedad mental.

Los cambios comportamentales asociados a la psicosis en fase de descompensación suponen no solo una intensa vivencia por parte del individuo acompañada de estrés, angustia y pensamiento desorganizado; sino también un empeoramiento de su estilo de vida³³², habiéndose demostrado que durante el primer episodio psicótico el riesgo cardiovascular aumenta³³³.

La etiqueta de riesgo cardiovascular engloba varios aspectos como son la obesidad, las dislipemias o el sedentarismo, que por sí solos no tienen por qué suponer un importante foco de morbilidad si están controlados, pero la concomitancia de varios de ellos incrementa exponencialmente el riesgo cardiovascular absoluto. En este estudio se encontró una asociación positiva entre la HPRL y la estimación del riesgo cardiovascular de forma prospectiva, encontrando mayores frecuencias de pacientes situados en categorías de riesgo moderado y alto que en su comparación a los individuos no adheridos a un fármaco hiperprolactinéxico y a los controles, por lo que resulta una herramienta eficaz que aplicada a la práctica clínica podría mostrar efectos predictores del riesgo cardiovascular que presenta cada individuo³³⁴ y poder individualizar el plan terapéutico.

De la misma manera, sería necesario establecer desde la consulta estrategias basadas en educación sanitaria que vayan dirigidas específicamente a la población con enfermedad mental centradas en la disminución de las tasas de síndrome metabólico, obesidad y sedentarismo, que influyen en la aparición del riesgo cardiovascular y que se han identificado como prevalentes en este estudio.

La enfermedad mental presenta mayores tasas de mortalidad que los individuos que no presentan este tipo de enfermedades³³⁵. Incidir sobre los factores de riesgo modificables como la promoción de la dieta mediterránea en comparación a otros patrones de alimentación menos saludables, y el fomento de la actividad física que conduce a una menor tasa de sedentarismo, al aumento de las relaciones sociales y a una mayor estabilización de la patología mental^{336,337}; podrían ayudar a contener esta prevalencia. Por tanto, la prescripción de ejercicio físico no solo debe ser anecdótico, sino establecer un verdadero plan de acción y prestarle seguimiento³³⁸.

En conclusión, la HPRLi por APS se asocia a mayores tasas de DS, osteoporosis y riesgo cardiovascular, empeorando la calidad de vida del individuo.

CONCLUSIONES

- La hiperprolactinemia está causada por el uso de determinados antipsicóticos. Entre ellos la risperidona y la paliperidona. Las dosis terapéuticas altas y un consumo prolongado en el tiempo pueden conllevar un incremento del valor de prolactina en sangre.
- La hiperprolactinemia desencadena un desequilibrio hormonal, viéndose afectadas en mayor medida hormonas como la testosterona, estrógenos y el cortisol.
- Las mujeres presentan mayores cifras de prolactina que los hombres.
- Las tasas de prevalencia de osteoporosis y osteopenia fueron mayores entre los pacientes que presentaban una hiperprolactinemia frente a aquellos que tenían un valor de prolactina normal y en comparación al grupo control, encontrándose una asociación directa entre la HPRL y la pérdida de masa ósea. Los valores más bajos de densidad de masa ósea se dieron en los pacientes que mantenían una hiperprolactinemia. Las zonas con mayor presencia de osteoporosis fueron el pico de masa ósea de la columna lumbar y el del cuello femoral.
- Para el pico de masa ósea en cadera se puede establecer un posible punto de corte a tener en cuenta como inicio del daño óseo en un valor de prolactina de 44.15 ng/ml, y para la cadera en 45.05 ng/ml.
- El tratamiento con risperidona se asocia a mayor frecuencia de osteopenia/osteoporosis, al contrario que el aripiprazol, que ofrece una mayor seguridad ósea.
- Existe una mayor prevalencia de DS global en los pacientes con patología psicótica respecto al grupo control.
- La disfunción sexual más intensa se asocia a la presencia de HPRL. Se puede establecer un perfil tipo de DS en un hombre adherido a un fármaco hiperprolactinéxico (risperidona y paliperidona entre otros) que presenta HPRL, incrementando el riesgo de DS si suma el consumo de benzodiazepinas.

- Se evidencia mayor índice de riesgo cardiovascular entre los pacientes con enfermedad mental de tipo psicótico en comparación al grupo control.
- Los pacientes con hiperprolactinemia presentan mayores factores de riesgo asociados al riesgo cardiovascular en comparación a los controles. La risperidona y la olanzapina muestran una mayor asociación con el riesgo cardiovascular.
- La prevalencia de síndrome metabólico es mayor en la muestra de pacientes con enfermedad mental y guarda una relación significativa con la HPRL.

LIMITACIONES

Se han identificado varias limitaciones a destacar debido al diseño e implementación del estudio.

En primer lugar, no se pudo recoger para todas las variables evaluadas el mismo número de pacientes examinados, obteniéndose diferentes tamaños muestrales para los diferentes grupos de efectos adversos estudiados. Esto se debió a varios factores: la pandemia Covid19 provocó un notable retraso en el reclutamiento y una falta de participación por parte de los pacientes. Algunas pruebas tuvieron que aplazarse y otras cancelarse. En segundo lugar, la colaboración de los pacientes en algunos casos fue limitada, ya que hay que tener en cuenta el tipo de patología sobre el que se centra el estudio. Algunos participantes no cumplieron de forma estricta con las normas preparatorias al realizar determinadas pruebas como fueron la evaluación de la rigidez arterial (abstenerse de fumar principalmente). Con relación a las escalas que exploraban la esfera sexual, supuso una dificultad añadida que muchos de estos pacientes tienen dificultades de comunicación y tienden en algunos casos a la introversión. Por ello es el menor tamaño muestral evaluado.

Cabe destacar que el grupo control seleccionado para el estudio del daño óseo fue reclutado en el propio servicio de medicina nuclear. Por lo tanto, eran pacientes ya derivados a esa unidad por una sospecha diagnóstica y eso puede explicar que en algunos parámetros presenten una alta prevalencia de daño óseo.

Por último, en algunos pacientes se contaba con evaluaciones repetidas de prolactina a lo largo del tiempo y estaban muy bien identificadas las adherencias farmacológicas pasadas. Pero en otros, solo se contaba con puntuales exámenes de prolactina y se repetían abandonos de tratamiento.

BIBLIOGRAFIA

1. Organización Mundial de la Salud. Organización Mundial de la Salud. Promoción de la salud mental. Conceptos, evidencia emergente, práctica: Informe compendiado. Organización Mundial de la Salud.; 2004.
2. Mariotti A. The effects of chronic stress on health: new insights into the molecular mechanisms of brain-body communication. *Future Sci OA*. noviembre de 2015;1(3):FSO23.
3. Jané-Llopis E, Barry M, Hosman C, Patel V. Mental health promotion works: a review. *Promot Educ*. 2005;Suppl 2:9-25, 61, 67.
4. Subdirección General de Información Sanitaria. Salud mental en datos: prevalencia de los problemas de salud y consumo de psicofármacos y fármacos relacionados a partir de registros clínicos de atención primaria. Madrid.: Ministerio de Sanidad.; 2021.
5. Instituto Nacional de Estadística. Defunciones según la Causa de Muerte [Internet]. 2022 dic. Report No.: Año 2021 (datos definitivos) y primer semestre 2022 (datos provisionales). Disponible en: https://www.ine.es/prensa/edcm_2021.pdf
6. Ministerio de Sanidad. eCIE10ES. Edición electrónica de la CIE-10-ES Diagnósticos. Madrid: Ministerio de Sanidad.; 2022. Report No.: 4ª Edición.
7. Correll CU, Solmi M, Croatto G, Schneider LK, Rohani-Montez SC, Fairley L, et al. Mortality in people with schizophrenia: a systematic review and meta-analysis of relative risk and aggravating or attenuating factors. *World Psychiatry Off J World Psychiatr Assoc WPA*. junio de 2022;21(2):248-71.
8. Ruiz Lázaro PM, Pérez Hornero J, Imaz Roncero C. [Reducing stigma-discrimination. Help seeking-empowerment. Emotional education-mental health literacy]. *Nutr Hosp*. 26 de agosto de 2022;39(Spec No2):49-54.
9. Ancín Ducay J, et al. Correlación de Códigos CIE-9-MC -CIAP 2 - para la gestión de Incapacidad Temporal. Instituto de Salud Pública y Laboral de Navarra. Pamplona: Instituto de Salud Pública y Laboral de Navarra; 2014.
10. International Classification Committee of WONCA. ICPC-2-R. International Classification of Primary Care. Revised Second Edition. Oxford University Press; 2005.
11. Stilo SA, Murray RM. Non-Genetic Factors in Schizophrenia. *Curr Psychiatry Rep*. 14 de septiembre de 2019;21(10):100.
12. Howes OD, Shatalina E. Integrating the Neurodevelopmental and Dopamine Hypotheses of Schizophrenia and the Role of Cortical Excitation-Inhibition Balance. *Biol Psychiatry*. 15 de septiembre de 2022;92(6):501-13.
13. Wormington B, Thorp JG, Scott JG, Derks EM. Influences on the Genetic Relationship Between Cannabis Use and Schizophrenia: The Role of the Externalizing Spectrum. *Schizophr Bull*. 18 de noviembre de 2022;48(6):1318-26.
14. Müller N. Inflammation in Schizophrenia: Pathogenetic Aspects and Therapeutic Considerations. *Schizophr Bull*. 20 de agosto de 2018;44(5):973-82.

15. Kraepelin E. La demencia precoz. Buenos Aires.: Polemos.; 2008.
16. Bleuler E. Dementia praecox oder Gruppe der Schizophrenien. Gießen: Psychosozial-Verlag; 2014.
17. Conrad K. La esquizofrenia incipiente. Triacastela; 1996.
18. Cai J, Wei Z, Chen M, He L, Wang H, Li M, et al. Socioeconomic status, individual behaviors and risk for mental disorders: A Mendelian randomization study. *Eur Psychiatry J Assoc Eur Psychiatr.* 18 de abril de 2022;65(1):e28.
19. Caponi S. Sobre la llamada revolución psicofarmacológica: el descubrimiento de la clorpromazina y la gestión de la locura. *Hist cienc saude-Manguinhos [Internet].* septiembre de 2021;28 (3). Disponible en: <https://doi.org/10.1590/S0104-59702021000300003>
20. Moussaoui D. A biography of Jean Delay. *Excerpta Medica. Elsevier Science;* 2002.
21. Carlsson A, Waters N, Carlsson ML. Neurotransmitter interactions in schizophrenia-therapeutic implications. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci.* 1999;249 Suppl 4:37-43.
22. Gómez EM, et al. ANTIPSICÓTICOS EN LA ESQUIZOFRENIA [Internet]. Dirección General de Programas Asistenciales / SERVICIO CANARIO DE LA SALUD; 2017. (BOLETÍN CANARIO DE USO RACIONAL DEL MEDICAMENTO DEL SCS). Disponible en: https://www3.gobiernodecanarias.org/sanidad/scs/content/095a256c-0c11-11e8-b0d5-b3fe5bf921c6/BOLCAN_APS_Esqizofrenia_%20Vol9_%20N3_dic_2017.pdf
23. Vasiliu O. Third-generation antipsychotics in patients with schizophrenia and non-responsivity or intolerance to clozapine regimen: What is the evidence? *Front Psychiatry.* 2022;13:1069432.
24. Tost H, Alam T, Meyer-Lindenberg A. Dopamine and psychosis: theory, pathomechanisms and intermediate phenotypes. *Neurosci Biobehav Rev.* abril de 2010;34(5):689-700.
25. Stahl SM. Beyond the dopamine hypothesis of schizophrenia to three neural networks of psychosis: dopamine, serotonin, and glutamate. *CNS Spectr.* junio de 2018;23(3):187-91.
26. Moncrieff J. A Critique of the Dopamine Hypothesis of Schizophrenia and Psychosis. *Harv Rev Psychiatry.* 2009;17(3):214-25.
27. Vogel HG. Psychotropic and Neurotropic Activity. En: Vogel HG, editor. *Drug Discovery and Evaluation: Pharmacological Assays [Internet].* Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg; 2008. p. 565-876. Disponible en: https://doi.org/10.1007/978-3-540-70995-4_6
28. Weinstein JJ, Chohan MO, Slifstein M, Kegeles LS, Moore H, Abi-Dargham A. Pathway-Specific Dopamine Abnormalities in Schizophrenia. *Biol Psychiatry.* 1 de enero de 2017;81(1):31-42.
29. Slifstein M, van de Giessen E, Van Snellenberg J, Thompson JL, Narendran R, Gil R, et al. Deficits in prefrontal cortical and extrastriatal dopamine release in schizophrenia: a

- positron emission tomographic functional magnetic resonance imaging study. *JAMA Psychiatry*. abril de 2015;72(4):316-24.
30. Laruelle M. Imaging dopamine transmission in schizophrenia. A review and meta-analysis. *Q J Nucl Med Off Publ Ital Assoc Nucl Med AIMN Int Assoc Radiopharmacol IAR*. septiembre de 1998;42(3):211-21.
 31. Wei X, Ma T, Cheng Y, Huang CCY, Wang X, Lu J, et al. Dopamine D1 or D2 receptor-expressing neurons in the central nervous system. *Addict Biol*. marzo de 2018;23(2):569-84.
 32. Cutando L, Puighermanal E, Castell L, Tarot P, Belle M, Bertaso F, et al. Cerebellar dopamine D2 receptors regulate social behaviors. *Nat Neurosci*. julio de 2022;25(7):900-11.
 33. Zhuang Y, Xu P, Mao C, Wang L, Krumm B, Zhou XE, et al. Structural insights into the human D1 and D2 dopamine receptor signaling complexes. *Cell*. 18 de febrero de 2021;184(4):931-942.e18.
 34. Preller KH, Burt JB, Ji JL, Schleifer CH, Adkinson BD, Stämpfli P, et al. Changes in global and thalamic brain connectivity in LSD-induced altered states of consciousness are attributable to the 5-HT_{2A} receptor. *eLife*. 25 de octubre de 2018;7.
 35. Kim SA. 5-HT_{1A} and 5-HT_{2A} Signaling, Desensitization, and Downregulation: Serotonergic Dysfunction and Abnormal Receptor Density in Schizophrenia and the Prodrome. *Cureus*. junio de 2021;13(6):e15811.
 36. Nakao K, Singh M, Sapkota K, Fitzgerald A, Hablitz JJ, Nakazawa K. 5-HT_{2A} receptor dysregulation in a schizophrenia relevant mouse model of NMDA receptor hypofunction. *Transl Psychiatry*. 22 de abril de 2022;12(1):168.
 37. Martel JC, Gatti McArthur S. Dopamine Receptor Subtypes, Physiology and Pharmacology: New Ligands and Concepts in Schizophrenia. *Front Pharmacol*. 2020;11:1003.
 38. Egerton A, Grace AA, Stone J, Bossong MG, Sand M, McGuire P. Glutamate in schizophrenia: Neurodevelopmental perspectives and drug development. *Schizophr Res*. septiembre de 2020;223:59-70.
 39. Trubetsky V, Pardiñas AF, Qi T, Panagiotaropoulou G, Awasthi S, Bigdeli TB, et al. Mapping genomic loci implicates genes and synaptic biology in schizophrenia. *Nature*. abril de 2022;604(7906):502-8.
 40. Selvaraj S, Arnone D, Cappai A, Howes O. Alterations in the serotonin system in schizophrenia: a systematic review and meta-analysis of postmortem and molecular imaging studies. *Neurosci Biobehav Rev*. septiembre de 2014;45:233-45.
 41. Kantrowitz J, Javitt DC. Glutamatergic transmission in schizophrenia: from basic research to clinical practice. *Curr Opin Psychiatry*. marzo de 2012;25(2):96-102.
 42. Howes O, McCutcheon R, Stone J. Glutamate and dopamine in schizophrenia: an update for the 21st century. *J Psychopharmacol Oxf Engl*. febrero de 2015;29(2):97-115.

43. Escudero A, Molina S, Pina-Camacho L, García Cabeza I. Psicofarmacología de la Psicosis: Elección del Fármaco, Adherencia al Tratamiento y Nuevos Horizontes. *Clínica Salud*. 1 de diciembre de 2009;21:271-83.
44. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Consumo fármacos antipsicóticos en Receta Oficial, DHD. Madrid: Ministerio de Sanidad del Gobierno de España; 2021 ene.
45. Ceruelo J, García S. Antipsicóticos típicos. Antipsicóticos atípicos [Internet]. FMC; 2007 p. 14(10):637-47. (Terapéutica en APS). Disponible en: https://medsol.co/informacion/medolan/antipsicoticos_tipicos%20_y_atipicos.pdf
46. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Ficha técnica paliperidona. Ministerio de Sanidad del Gobierno de España; 2021 sep.
47. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Ficha técnica risperidona. Ministerio de Sanidad del Gobierno de España; 2018 mar.
48. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Ficha técnica amilsuprida. Ministerio de Sanidad del Gobierno de España; 2012.
49. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Ficha técnica clozapina. Ministerio de Sanidad del Gobierno de España; 2021 sep.
50. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Ficha técnica ziprasidona. Ministerio de Sanidad del Gobierno de España; 2020 jul.
51. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Ficha técnica olanzapina. Ministerio de Sanidad del Gobierno de España; 2021 jul.
52. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Ficha técnica cariprazina. Ministerio de Sanidad del Gobierno de España;
53. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Ficha técnica aripiprazol. Ministerio de Sanidad del Gobierno de España; 2021 may.
54. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Ficha técnica quetiapina. Ministerio de Sanidad del Gobierno de España; 2021 jun.
55. Mojtabai R, Olfson M. National trends in psychotropic medication polypharmacy in office-based psychiatry. *Arch Gen Psychiatry*. enero de 2010;67(1):26-36.
56. Carrasco-Garrido P, Hernández-Barrera V, Jiménez-Trujillo I, Esteban-Hernández J, Álvaro-Meca A, López-de Andrés A, et al. Time Trend in Psychotropic Medication Use in Spain: A Nationwide Population-Based Study. *Int J Environ Res Public Health*. 24 de noviembre de 2016;13(12).
57. Secretaría General Técnica. Fármacos: ¿Cómo medir el consumo?. ATC - DDD - DHD - Dispensación. [Internet]. Ministerio de Sanidad del Gobierno de España; (Info BDCAP.). Report No.: Vol. 5. Disponible en: https://www.sanidad.gob.es/estadEstudios/estadisticas/estadisticas/estMinisterio/SIAP/5FARMACOS_CONSUMO.pdf

58. Freeman ME, Kanyicska B, Lerant A, Nagy G. Prolactin: structure, function, and regulation of secretion. *Physiol Rev.* octubre de 2000;80(4):1523-631.
59. Al-Chalabi M, Bass AN, Als Salman I. Physiology, Prolactin. En: StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023.
60. Pirchio R, Graziadio C, Colao A, Pivonello R, Auriemma RS. Metabolic effects of prolactin. *Front Endocrinol.* 2022;13:1015520.
61. Tasaki M, Yasui-Furukori N, Kubo K, Yokoyama S, Shinozaki M, Sugawara N, et al. Relationship of Prolactin Concentrations to Steady-State Plasma Concentrations of Aripiprazole in Patients With Schizophrenia. *Ther Drug Monit.* 1 de agosto de 2021;43(4):589-92.
62. Majumdar A, Mangal NS. Hyperprolactinemia. *J Hum Reprod Sci.* julio de 2013;6(3):168-75.
63. Ostuzzi G, Bertolini F, Tedeschi F, Vita G, Brambilla P, del Fabro L, et al. Oral and long-acting antipsychotics for relapse prevention in schizophrenia-spectrum disorders: a network meta-analysis of 92 randomized trials including 22,645 participants. *World Psychiatry.* 1 de junio de 2022;21(2):295-307.
64. Bostwick JR, Guthrie SK, Ellingrod VL. Antipsychotic-induced hyperprolactinemia. *Pharmacotherapy.* enero de 2009;29(1):64-73.
65. 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. *Front Neuroendocrinol.* abril de 2017;45:25-34.
66. Stroup TS, Gray N. Management of common adverse effects of antipsychotic medications. *World Psychiatry Off J World Psychiatr Assoc WPA.* octubre de 2018;17(3):341-56.
67. La Torre A, Conca A, Duffy D, Giupponi G, Pompili M, Grözinger M. Sexual dysfunction related to psychotropic drugs: a critical review part II: antipsychotics. *Pharmacopsychiatry.* septiembre de 2013;46(6):201-8.
68. Zhang Y, Tang Z, Ruan Y, Huang C, Wu J, Lu Z, et al. Prolactin and Thyroid Stimulating Hormone (TSH) Levels and Sexual Dysfunction in Patients with Schizophrenia Treated with Conventional Antipsychotic Medication: A Cross-Sectional Study. *Med Sci Monit Int Med J Exp Clin Res.* 16 de diciembre de 2018;24:9136-43.
69. Kinon BJ, Gilmore JA, Liu H, Halbreich UM. Hyperprolactinemia in response to antipsychotic drugs: characterization across comparative clinical trials. *Psychoneuroendocrinology.* abril de 2003;28 Suppl 2:69-82.
70. Bonete Llácer JM, Martínez Hortelano A, Richart Albelda B. Hyperprolactinemia in psychotic patients treated in monotherapy with long-acting injectable antipsychotics. *Int J Psychiatry Clin Pract.* septiembre de 2019;23(3):189-93.
71. Fitzgerald P, Dinan TG. Prolactin and dopamine: what is the connection? A review article. *J Psychopharmacol Oxf Engl.* marzo de 2008;22(2 Suppl):12-9.

72. Montgomery J, Winterbottom E, Jessani M, Kohegyi E, Fulmer J, Seamonds B, et al. Prevalence of hyperprolactinemia in schizophrenia: association with typical and atypical antipsychotic treatment. *J Clin Psychiatry*. noviembre de 2004;65(11):1491-8.
73. Zhong Y ping, Shen X ting, Ying Y, Wu H tao, Li J, Qi Q, et al. Impact of Transitory Hyperprolactinemia on Clinical Outcome of In Vitro Fertilization and Embryo Transfer. *J Med Biochem*. 1 de enero de 2012;31.
74. Kamel A, Halim AA, Shehata M, AlFarra S, El-Faissal Y, Ramadan W, et al. Changes in serum prolactin level during intracytoplasmic sperm injection, and effect on clinical pregnancy rate: a prospective observational study. *BMC Pregnancy Childbirth*. 9 de mayo de 2018;18(1):141.
75. Martínez-Giner G, Giménez-De Llano E, Romero-Rubio D, Abad-Pérez MJ, Sánchez-Martínez V. Sexual dysfunction in people treated with long-acting injectable antipsychotics in monotherapy or polypharmacy: a naturalistic study. *Int J Ment Health Nurs*. junio de 2022;31(3):576-90.
76. Düring SW, Nielsen MØ, Bak N, Glenthøj BY, Ebdrup BH. Sexual dysfunction and hyperprolactinemia in schizophrenia before and after six weeks of D(2/3) receptor blockade - An exploratory study. *Psychiatry Res*. abril de 2019;274:58-65.
77. Glezer A, Santana MR, Bronstein MD, Donato JJ, Jallad RS. The interplay between prolactin and cardiovascular disease. *Front Endocrinol*. 2022;13:1018090.
78. di Filippo L, Doga M, Resmini E, Giustina A. Hyperprolactinemia and bone. *Pituitary*. junio de 2020;23(3):314-21.
79. World Health Organization. Defining sexual health [Internet]. Geneva; 2002 ene. (Sexual health document series). Disponible en: http://www.who.int/reproductivehealth/topics/gender_rights/defining_sexual_health.pdf, consultado el 14 de junio de 2017
80. 3. APA. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders: DSM-5, 5th ed. Washington, DC: American Psychiatric Association; 2013.
81. Martín-Morales A, Sánchez-Cruz JJ, Saenz de Tejada I, Rodríguez-Vela L, Jiménez-Cruz JF, Burgos-Rodríguez R. Prevalence and independent risk factors for erectile dysfunction in Spain: results of the Epidemiología de la Disfunción Erectil Masculina Study. *J Urol*. agosto de 2001;166(2):569-74; discussion 574-575.
82. Guirao Sánchez L, García-Giralda Ruiz L, Sandoval Martínez C, Mocciaro Loveccio A. [Erectile dysfunction in primary care as possible marker of health status: associated factors and response to sildenafil]. *Aten Primaria*. 30 de septiembre de 2002;30(5):290-6.
83. Cobo-Cuenca AI, Martín-Espinosa NM, Sampietro-Crespo A, Rodríguez-Borrego MA, Carmona-Torres JM. Sexual dysfunction in Spanish women with breast cancer. *PLoS One*. 2018;13(8):e0203151.
84. Montejo AL, Llorca G, Izquierdo JA, Rico-Villademoros F. Incidence of sexual dysfunction associated with antidepressant agents: a prospective multicenter study of 1022

- outpatients. Spanish Working Group for the Study of Psychotropic-Related Sexual Dysfunction. *J Clin Psychiatry*. 2001;62 Suppl 3:10-21.
85. La Rosa VL, De Franciscis P, Barra F, Schiattarella A, Tropea A, Tesarik J, et al. Sexuality in women with endometriosis: a critical narrative review. *Minerva Med*. febrero de 2020;111(1):79-89.
 86. Pérez-López FR, Ornat L, López-Baena MT, Pérez-Roncero GR, Tajada-Duaso MC, Chedrau P. Association of female genital mutilation and female sexual dysfunction: A systematic review and meta-analysis. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. noviembre de 2020;254:236-44.
 87. Carosa E, Sansone A, Jannini EA. MANAGEMENT OF ENDOCRINE DISEASE: Female sexual dysfunction for the endocrinologist. *Eur J Endocrinol*. junio de 2020;182(6):R101.
 88. Hou CL, Zang Y, Rosen RC, Cai MY, Li Y, Jia FJ, et al. Sexual dysfunction and its impact on quality of life in Chinese patients with schizophrenia treated in primary care. *Compr Psychiatry*. febrero de 2016;65:116-21.
 89. Huang YH, Hou CL, Ng CH, Chen X, Wang QW, Huang ZH, et al. Sexual dysfunction in Chinese rural patients with schizophrenia. *BMC Psychiatry*. 12 de julio de 2019;19(1):218.
 90. Hocaoglu C, Celik FH, Kandemir G, Guveli H, Bahceci B. Sexual dysfunction in outpatients with schizophrenia in Turkey: a cross-sectional study. *Shanghai Arch Psychiatry*. diciembre de 2014;26(6):347-56.
 91. Olfson M, Uttaro T, Carson WH, Tafesse E. Male sexual dysfunction and quality of life in schizophrenia. *J Clin Psychiatry*. marzo de 2005;66(3):331-8.
 92. Souaiby L, Kazour F, Zoghbi M, Bou Khalil R, Richa S. Sexual dysfunction in patients with schizophrenia and schizoaffective disorder and its association with adherence to antipsychotic medication. *J Ment Health Abingdon Engl*. diciembre de 2020;29(6):623-30.
 93. Barchielli B, Accinni T, Ferracuti S, Carlone L, Petrini F, Biondi M, et al. Sexual Habits and Sexual Dysfunctions in a Sample of Patients with Psychotic Disorders Compared to a Group of Healthy Adults. *J Clin Med*. 19 de enero de 2022;11(3).
 94. Esan O, Esan A. Sexual Dysfunction Among Patients With Schizophrenia in Southwest Nigeria. *J Sex Marital Ther*. 2018;44(7):657-66.
 95. Kirby EW, Verges D, Matthews J, Carson CC, Coward RM. Low testosterone has a similar prevalence among men with sexual dysfunction due to either Peyronie's disease or erectile dysfunction and does not correlate with Peyronie's disease severity. *J Sex Med*. marzo de 2015;12(3):690-6.
 96. Lewis RW, Fugl-Meyer KS, Bosch R, Fugl-Meyer AR, Laumann EO, Lizza E, et al. Epidemiology/risk factors of sexual dysfunction. *J Sex Med*. julio de 2004;1(1):35-9.
 97. Berger MH, Messore M, Pastuszak AW, Ramasamy R. Association Between Infertility and Sexual Dysfunction in Men and Women. *Sex Med Rev*. octubre de 2016;4(4):353-65.

98. Galbally M, Watson SJ, Permezel M, Lewis AJ. Depression across pregnancy and the postpartum, antidepressant use and the association with female sexual function. *Psychol Med.* julio de 2019;49(9):1490-9.
99. Hilden M, Sidenius K. [Sexual dysfunction after rape]. *Ugeskr Laeger.* 7 de octubre de 2002;164(41):4801-3.
100. Trovão JN, Serefoglu EC. Neurobiology of male sexual dysfunctions in psychiatric disorders: the cases of depression, anxiety, mania and schizophrenia. *Int J Impot Res.* noviembre de 2018;30(6):279-86.
101. Pfaus JG. Pathways of sexual desire. *J Sex Med.* junio de 2009;6(6):1506-33.
102. La Torre A, Giupponi G, Duffy D, Conca A. Sexual dysfunction related to psychotropic drugs: a critical review--part I: antidepressants. *Pharmacopsychiatry.* julio de 2013;46(5):191-9.
103. La Torre A, Giupponi G, Duffy DM, Pompili M, Grözinger M, Kapfhammer HP, et al. Sexual dysfunction related to psychotropic drugs: a critical review. Part III: mood stabilizers and anxiolytic drugs. *Pharmacopsychiatry.* enero de 2014;47(1):1-6.
104. La Torre A, Giupponi G, Duffy D, Conca A, Catanzariti D. Sexual dysfunction related to drugs: a critical review. Part IV: cardiovascular drugs. *Pharmacopsychiatry.* enero de 2015;48(1):1-6.
105. Montejo AL. Prolactin awareness: an essential consideration for physical health in schizophrenia. *Eur Neuropsychopharmacol J Eur Coll Neuropsychopharmacol.* mayo de 2008;18 Suppl 2:S108-114.
106. Redman B, Kitchen C, Johnson KW, Bezwada P, Kelly DL. Levels of prolactin and testosterone and associated sexual dysfunction and breast abnormalities in men with schizophrenia treated with antipsychotic medications. *J Psychiatr Res.* noviembre de 2021;143:50-3.
107. Tasaki M, Yasui-Furukori N, Yokoyama S, Shinozaki M, Sugawara N, Shimoda K. Hypoprolactinemia and hyperprolactinemia in male schizophrenia patients treated with aripiprazole and risperidone and their relationships with testosterone levels. *Neuropsychopharmacol Rep.* septiembre de 2021;41(3):379-84.
108. Abbara A, Clarke SA, Nesbitt A, Ali S, Comninou AN, Hatfield E, et al. Interpretation of Serum Gonadotropin Levels in Hyperprolactinaemia. *Neuroendocrinology.* 2018;107(2):105-13.
109. Waldinger MD. Psychiatric disorders and sexual dysfunction. *Handb Clin Neurol.* 2015;130:469-89.
110. Nnaji RN, Friedman T. Sexual dysfunction and schizophrenia: psychiatrists' attitudes and training needs. *Psychiatr Bull.* 2018/01/02 ed. 2008;32(6):208-10.
111. Basson R, Gilks T. Women's sexual dysfunction associated with psychiatric disorders and their treatment. *Womens Health Lond Engl.* diciembre de 2018;14:1745506518762664.

112. Montejo AL, de Alarcón R, Prieto N, Acosta JM, Buch B, Montejo L. Management Strategies for Antipsychotic-Related Sexual Dysfunction: A Clinical Approach. *J Clin Med*. 2021;10(2).
113. Knegtering H, Bruggeman R, Castelein S, Wiersma D. [Antipsychotics and sexual functioning in persons with psychoses]. *Tijdschr Voor Psychiatr*. 2007;49(10):733-42.
114. Nagaraj AKM, Pai NB, Rao S. A comparative study of sexual dysfunction involving risperidone, quetiapine, and olanzapine. *Indian J Psychiatry* [Internet]. 2009;51(4). Disponible en: https://journals.lww.com/indianjpsychiatry/Fulltext/2009/51040/A_comparative_study_of_sexual_dysfunction.7.aspx
115. Haefliger T, Bonsack C. Antipsychotiques atypiques et dysfonction sexuelle : à propos de cinq cas associés à la rispéridone. *L'Encéphale*. 1 de febrero de 2006;32(1):97-105.
116. Bobes J, Garc A-Portilla MP, Rejas J, Hern Ndez G, Garcia-Garcia M, Rico-Villademoros F, et al. Frequency of sexual dysfunction and other reproductive side-effects in patients with schizophrenia treated with risperidone, olanzapine, quetiapine, or haloperidol: the results of the EIRE study. *J Sex Marital Ther*. abril de 2003;29(2):125-47.
117. Dossenbach M, Erol A, el Mahfoud Kessaci M, Shaheen MO, Sunbol MM, Boland J, et al. Effectiveness of antipsychotic treatments for schizophrenia: interim 6-month analysis from a prospective observational study (IC-SOHO) comparing olanzapine, quetiapine, risperidone, and haloperidol. *J Clin Psychiatry*. marzo de 2004;65(3):312-21.
118. Haddad PM, Wieck A. Antipsychotic-Induced Hyperprolactinaemia. *Drugs*. 1 de octubre de 2004;64(20):2291-314.
119. Madan R, Langenfeld RJ, Ramaswamy S. Paliperidone Palmitate-Induced Retrograde Ejaculation. *Clin Schizophr Relat Psychoses*. Summer de 2018;12(2):86-8.
120. Potkin SG, Loze JY, Forray C, Baker RA, Sapin C, Peters-Strickland T, et al. Reduced sexual dysfunction with aripiprazole once-monthly versus paliperidone palmitate: results from QUALIFY. *Int Clin Psychopharmacol*. mayo de 2017;32(3):147-54.
121. Westheide J, Cvetanovska G, Albrecht C, Bliesener N, Cooper-Mahkorn D, Creutz C, et al. Prolactin, subjective well-being and sexual dysfunction: an open label observational study comparing quetiapine with risperidone. *J Sex Med*. diciembre de 2008;5(12):2816-26.
122. Atmaca M, Kuloglu M, Tezcan E. A new atypical antipsychotic: quetiapine-induced sexual dysfunctions. *Int J Impot Res*. 1 de marzo de 2005;17(2):201-3.
123. Hanssens L, L'Italien G, Loze JY, Marcus RN, Pans M, Kerselaers W. The effect of antipsychotic medication on sexual function and serum prolactin levels in community-treated schizophrenic patients: results from the Schizophrenia Trial of Aripiprazole (STAR) study (NCT00237913). *BMC Psychiatry*. 22 de diciembre de 2008;8(1):95.
124. Laursen TM, Munk-Olsen T, Vestergaard M. Life expectancy and cardiovascular mortality in persons with schizophrenia. *Curr Opin Psychiatry*. marzo de 2012;25(2):83-8.

125. Kritharides L, Chow V, Lambert TJ. Cardiovascular disease in patients with schizophrenia. *Med J Aust.* 6 de febrero de 2017;206(2):91-5.
126. Wang HH, Lee DK, Liu M, Portincasa P, Wang DQH. Novel Insights into the Pathogenesis and Management of the Metabolic Syndrome. *Pediatr Gastroenterol Hepatol Nutr.* mayo de 2020;23(3):189-230.
127. Diem G, Brownson RC, Grabauskas V, Shatchkute A, Stachenko S. Prevention and control of noncommunicable diseases through evidence-based public health: implementing the NCD 2020 action plan. *Glob Health Promot.* septiembre de 2016;23(3):5-13.
128. Alberti KGMM, Eckel RH, Grundy SM, Zimmet PZ, Cleeman JI, Donato KA, et al. Harmonizing the Metabolic Syndrome. *Circulation.* 20 de octubre de 2009;120(16):1640-5.
129. Challa F, Getahun T, Sileshi M, Geto Z, Kelkile TS, Gurmessa S, et al. Prevalence of metabolic syndrome among patients with schizophrenia in Ethiopia. *BMC Psychiatry.* 11 de diciembre de 2021;21(1):620.
130. Barton BB, Zagler A, Engl K, Rihs L, Musil R. Prevalence of obesity, metabolic syndrome, diabetes and risk of cardiovascular disease in a psychiatric inpatient sample: results of the Metabolism in Psychiatry (MiP) Study. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci.* agosto de 2020;270(5):597-609.
131. Shojaeimotlagh V, Hashiehbaf A, Karami M, Monjazebi F, Gheshlagh RG. Prevalence of metabolic syndrome in Iranian patients with schizophrenia: A systematic review and meta-analysis. *Diabetes Metab Syndr.* febrero de 2019;13(1):143-7.
132. Kornetova EG, Kornetov AN, Mednova IA, Goncharova AA, Gerasimova VI, Pozhidaev IV, et al. Comparative Characteristics of the Metabolic Syndrome Prevalence in Patients With Schizophrenia in Three Western Siberia Psychiatric Hospitals. *Front Psychiatry.* 2021;12:661174.
133. Nebhinani N, Tripathi S, Suthar N, Pareek V, Purohit P, Sharma P. Correlates of Metabolic Syndrome in Patients with Schizophrenia: An Exploratory Study. *Indian J Clin Biochem IJCB.* abril de 2022;37(2):232-7.
134. Sorić T, Mavar M, Rumbak I. Metabolic Syndrome and Dietary Habits in Hospitalized Patients with Schizophrenia: A Cross-Sectional Study. *Med Kaunas Lith.* 10 de marzo de 2021;57(3).
135. Hägg S, Lindblom Y, Mjörndal T, Adolfsson R. High prevalence of the metabolic syndrome among a Swedish cohort of patients with schizophrenia. *Int Clin Psychopharmacol.* marzo de 2006;21(2):93-8.
136. Papanastasiou E. The prevalence and mechanisms of metabolic syndrome in schizophrenia: a review. *Ther Adv Psychopharmacol.* febrero de 2013;3(1):33-51.
137. Jaberi N, Faramarzi E, Farahbakhsh M, Ostadarahimi A, Asghari Jafarabadi M, Fakhari A. Prevalence of metabolic syndrome in schizophrenia patients treated with antipsychotic medications. *Casp J Intern Med.* mayo de 2020;11(3):310-4.

138. Mazereel V, Detraux J, Vancampfort D, van Winkel R, De Hert M. Impact of Psychotropic Medication Effects on Obesity and the Metabolic Syndrome in People With Serious Mental Illness. *Front Endocrinol.* 2020;11:573479.
139. Auriemma RS, De Alcubierre D, Pirchio R, Pivonello R, Colao A. The effects of hyperprolactinemia and its control on metabolic diseases. *Expert Rev Endocrinol Metab.* marzo de 2018;13(2):99-106.
140. Carli M, Kolachalam S, Longoni B, Pintaudi A, Baldini M, Aringhieri S, et al. Atypical Antipsychotics and Metabolic Syndrome: From Molecular Mechanisms to Clinical Differences. *Pharm Basel Switz.* 8 de marzo de 2021;14(3).
141. Pillinger T, McCutcheon RA, Vano L, Mizuno Y, Arumham A, Hindley G, et al. Comparative effects of 18 antipsychotics on metabolic function in patients with schizophrenia, predictors of metabolic dysregulation, and association with psychopathology: a systematic review and network meta-analysis. *Lancet Psychiatry.* enero de 2020;7(1):64-77.
142. Powell-Wiley TM, Poirier P, Burke LE, Després JP, Gordon-Larsen P, Lavie CJ, et al. Obesity and Cardiovascular Disease: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circulation.* 25 de mayo de 2021;143(21):e984-1010.
143. Li Y, Jiang Q, Wang L. Appetite Regulation of TLR4-Induced Inflammatory Signaling. *Front Endocrinol.* 2021;12:777997.
144. Matafome P, Seiça R. The Role of Brain in Energy Balance. *Adv Neurobiol.* 2017;19:33-48.
145. Kim BJ, Sohn JW, Park CS, Hahn GH, Koo J, Noh YD, et al. Body weight and plasma levels of ghrelin and leptin during treatment with olanzapine. *J Korean Med Sci.* agosto de 2008;23(4):685-90.
146. Hosojima H, Togo T, Odawara T, Hasegawa K, Miura S, Kato Y, et al. Early effects of olanzapine on serum levels of ghrelin, adiponectin and leptin in patients with schizophrenia. *J Psychopharmacol Oxf Engl.* enero de 2006;20(1):75-9.
147. Sentissi O, Epelbaum J, Olié JP, Poirier MF. Leptin and ghrelin levels in patients with schizophrenia during different antipsychotics treatment: a review. *Schizophr Bull.* noviembre de 2008;34(6):1189-99.
148. Mednova IA, Boiko AS, Kornetova EG, Parshukova DA, Semke AV, Bokhan NA, et al. Adipocytokines and Metabolic Syndrome in Patients with Schizophrenia. *Metabolites.* 14 de octubre de 2020;10(10).
149. Unamuno X, Gómez-Ambrosi J, Rodríguez A, Becerril S, Frühbeck G, Catalán V. Adipokine dysregulation and adipose tissue inflammation in human obesity. *Eur J Clin Invest.* septiembre de 2018;48(9):e12997.
150. Wei M, Gao X, Liu L, Li Z, Wan Z, Dong Y, et al. Visceral Adipose Tissue Derived Exosomes Exacerbate Colitis Severity via Pro-inflammatory MiRNAs in High Fat Diet Fed Mice. *ACS Nano.* 28 de abril de 2020;14(4):5099-110.

151. Galiano Rus S, Ortiz García de la Foz V, Arias-Loste MT, Iruzubieta P, Gómez-Revuelta M, Juncal-Ruiz M, et al. Elevated risk of liver steatosis in first-episode psychosis patients: Results from a 3-year prospective study. *Schizophr Res.* agosto de 2022;246:30-8.
152. Ruppert J, Hartung D, Westhoff-Bleck M, Herrmann J, Stubbs B, Cordes J, et al. Increased pericardial adipose tissue and cardiometabolic risk in patients with schizophrenia versus healthy controls. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci.* octubre de 2018;268(7):719-25.
153. Smith E, Singh R, Lee J, Colucci L, Graff-Guerrero A, Remington G, et al. Adiposity in schizophrenia: A systematic review and meta-analysis. *Acta Psychiatr Scand.* diciembre de 2021;144(6):524-36.
154. Lis M, Stańczykiewicz B, Liśkiewicz P, Misiak B. Impaired hormonal regulation of appetite in schizophrenia: A narrative review dissecting intrinsic mechanisms and the effects of antipsychotics. *Psychoneuroendocrinology.* septiembre de 2020;119:104744.
155. Stip E, Lungu OV, Anselmo K, Letourneau G, Mendrek A, Stip B, et al. Neural changes associated with appetite information processing in schizophrenic patients after 16 weeks of olanzapine treatment. *Transl Psychiatry.* 19 de junio de 2012;2(6):e128.
156. Lopez-Vicchi F, De Winne C, Ornstein AM, Sorianello E, Toneatto J, Becu-Villalobos D. Severe Hyperprolactinemia Promotes Brown Adipose Tissue Whitening and Aggravates High Fat Diet Induced Metabolic Imbalance. *Front Endocrinol.* 2022;13:883092.
157. Lopez-Vicchi F, De Winne C, Brie B, Sorianello E, Ladyman SR, Becu-Villalobos D. Metabolic functions of prolactin: Physiological and pathological aspects. *J Neuroendocrinol.* noviembre de 2020;32(11):e12888.
158. Lopez-Vicchi F, Ladyman SR, Ornstein AM, Gustafson P, Knowles P, Luque GM, et al. Chronic high prolactin levels impact on gene expression at discrete hypothalamic nuclei involved in food intake. *FASEB J Off Publ Fed Am Soc Exp Biol.* marzo de 2020;34(3):3902-14.
159. Ling C, Hellgren G, Gebre-Medhin M, Dillner K, Wennbo H, Carlsson B, et al. Prolactin (PRL) receptor gene expression in mouse adipose tissue: increases during lactation and in PRL-transgenic mice. *Endocrinology.* octubre de 2000;141(10):3564-72.
160. Yan H, Chen JD, Zheng XY. Potential mechanisms of atypical antipsychotic-induced hypertriglyceridemia. *Psychopharmacology (Berl).* septiembre de 2013;229(1):1-7.
161. Li R, Zhang Y, Zhu W, Ding C, Dai W, Su X, et al. Effects of olanzapine treatment on lipid profiles in patients with schizophrenia: a systematic review and meta-analysis. *Sci Rep.* 12 de octubre de 2020;10(1):17028.
162. Casey DE. Dyslipidemia and atypical antipsychotic drugs. *J Clin Psychiatry.* 2004;65 Suppl 18:27-35.
163. Yuen JWY, Kim DD, Procyshyn RM, Panenka WJ, Honer WG, Barr AM. A Focused Review of the Metabolic Side-Effects of Clozapine. *Front Endocrinol.* 2021;12:609240.
164. Newcomer JW, Meyer JM, Baker RA, Eudicone JM, Pikalov A, Vester-Blokland E, et al. Changes in non-high-density lipoprotein cholesterol levels and triglyceride/high-density

- lipoprotein cholesterol ratios among patients randomized to aripiprazole versus olanzapine. *Schizophr Res.* diciembre de 2008;106(2-3):300-7.
165. Bernardo M, Rico-Villademoros F, García-Rizo C, Rojo R, Gómez-Huelgas R. Real-World Data on the Adverse Metabolic Effects of Second-Generation Antipsychotics and Their Potential Determinants in Adult Patients: A Systematic Review of Population-Based Studies. *Adv Ther.* mayo de 2021;38(5):2491-512.
 166. Viollet B, Foretz M, Guigas B, Horman S, Dentin R, Bertrand L, et al. Activation of AMP-activated protein kinase in the liver: a new strategy for the management of metabolic hepatic disorders. *J Physiol.* 1 de julio de 2006;574(Pt 1):41-53.
 167. Smith RC, Segman RH, Golcer-Dubner T, Pavlov V, Lerer B. Allelic variation in ApoC3, ApoA5 and LPL genes and first and second generation antipsychotic effects on serum lipids in patients with schizophrenia. *Pharmacogenomics J.* 1 de junio de 2008;8(3):228-36.
 168. Chen H, Cao T, Zhang B, Cai H. The regulatory effects of second-generation antipsychotics on lipid metabolism: Potential mechanisms mediated by the gut microbiota and therapeutic implications. *Front Pharmacol.* 2023;14:1097284.
 169. Lindekilde N, Scheuer SH, Rutters F, Knudsen L, Lasgaard M, Rubin KH, et al. Prevalence of type 2 diabetes in psychiatric disorders: an umbrella review with meta-analysis of 245 observational studies from 32 systematic reviews. *Diabetologia.* marzo de 2022;65(3):440-56.
 170. Chen Q, Huang L, Pan D, Hu K, Li R, Friedline RH, et al. A brown fat-enriched adipokine Adissp controls adipose thermogenesis and glucose homeostasis. *Nat Commun.* 10 de diciembre de 2022;13(1):7633.
 171. Vedal TSJ, Steen NE, Birkeland KI, Dieset I, Reponen EJ, Laskemoen JF, et al. Adipokine levels are associated with insulin resistance in antipsychotics users independently of BMI. *Psychoneuroendocrinology.* mayo de 2019;103:87-95.
 172. Tanyanskiy DA, Martynikhin IA, Rotar OP, Konradi AO, Sokolian NA, Neznanov NG, et al. Association of adipokines with metabolic disorders in patients with schizophrenia: Results of comparative study with mental healthy cohort. *Diabetes Metab Syndr.* septiembre de 2015;9(3):163-7.
 173. Yu L, Wu S, Deng Y, Lei J, Yu L, Li W. Insulin resistance induced by olanzapine and other second-generation antipsychotics in Chinese patients with schizophrenia: a comparative review and meta-analysis. *Eur J Clin Pharmacol.* diciembre de 2019;75(12):1621-9.
 174. Burghardt KJ, Seyoum B, Mallisho A, Burghardt PR, Kowluru RA, Yi Z. Atypical antipsychotics, insulin resistance and weight; a meta-analysis of healthy volunteer studies. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry.* 20 de abril de 2018;83:55-63.
 175. Petruzzelli MG, Margari M, Pescechera A, de Giambattista C, De Giacomo A, Matera E, et al. Hyperprolactinemia and insulin resistance in drug naive patients with early onset first episode psychosis. *BMC Psychiatry.* 1 de agosto de 2018;18(1):246.
 176. Brandebourg T, Hugo E, Ben-Jonathan N. Adipocyte prolactin: regulation of release and putative functions. *Diabetes Obes Metab.* julio de 2007;9(4):464-76.

177. Berenson GS, Srinivasan SR, Bao W, Newman WP, Tracy RE, Wattigney WA. Association between Multiple Cardiovascular Risk Factors and Atherosclerosis in Children and Young Adults. *N Engl J Med*. 4 de junio de 1998;338(23):1650-6.
178. Gruzdeva O, Borodkina D, Uchasova E, Dyleva Y, Barbarash O. Localization of fat depots and cardiovascular risk. *Lipids Health Dis*. 15 de septiembre de 2018;17(1):218.
179. Mundi S, Massaro M, Scoditti E, Carluccio MA, van Hinsbergh VWM, Iruela-Arispe ML, et al. Endothelial permeability, LDL deposition, and cardiovascular risk factors-a review. *Cardiovasc Res*. 1 de enero de 2018;114(1):35-52.
180. Aroor AR, Whaley-Connell A, Sowers JR. Utility of obesity and metabolic dyslipidemia (a non-insulin based determinate of the metabolic syndrome and insulin resistance) in predicting arterial stiffness. *J Clin Hypertens Greenwich Conn*. agosto de 2019;21(8):1071-4.
181. D'Agostino RBS, Vasan RS, Pencina MJ, Wolf PA, Cobain M, Massaro JM, et al. General cardiovascular risk profile for use in primary care: the Framingham Heart Study. *Circulation*. 12 de febrero de 2008;117(6):743-53.
182. Teixeira R, Vieira MJ, Gonçalves A, Cardim N, Gonçalves L. Ultrasonographic vascular mechanics to assess arterial stiffness: a review. *Eur Heart J - Cardiovasc Imaging*. 1 de marzo de 2016;17(3):233-46.
183. Miller KB, Howery AJ, Rivera-Rivera LA, Johnson SC, Rowley HA, Wieben O, et al. Age-Related Reductions in Cerebrovascular Reactivity Using 4D Flow MRI. *Front Aging Neurosci* [Internet]. 2019;11. Disponible en: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fnagi.2019.00281>
184. Raisi-Estabragh Z, Salih A, Gkontra P, Atehortúa A, Radeva P, Boscolo Galazzo I, et al. Estimation of biological heart age using cardiovascular magnetic resonance radiomics. *Sci Rep*. 27 de julio de 2022;12(1):12805.
185. Kucharska-Newton AM, Stoner L, Meyer ML. Determinants of Vascular Age: An Epidemiological Perspective. *Clin Chem*. enero de 2019;65(1):108-18.
186. Jordan Bortz, Andrea Guariglia, Lucija Klaric, David Tang, Peter Ward, Michael Geer, et al. Biological Age Estimation Using Circulating Blood Biomarkers. *medRxiv*. 1 de enero de 2023;2023.02.23.23285864.
187. Gopcevic KR, Gkaliagkousi E, Nemcsik J, Acet Ö, Bernal-Lopez MR, Bruno RM, et al. Pathophysiology of Circulating Biomarkers and Relationship With Vascular Aging: A Review of the Literature From VascAgeNet Group on Circulating Biomarkers, European Cooperation in Science and Technology Action 18216. *Front Physiol* [Internet]. 2021;12. Disponible en: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fphys.2021.789690>
188. Grundy SM, Stone NJ, Bailey AL, Beam C, Birtcher KK, Blumenthal RS, et al. 2018 AHA/ACC/AACVPR/AAPA/ABC/ACPM/ADA/AGS/APhA/ASPC/NLA/PCNA Guideline on the Management of Blood Cholesterol: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *Circulation*. 18 de junio de 2019;139(25):e1082-143.

189. Andersson C, Johnson AD, Benjamin EJ, Levy D, Vasan RS. 70-year legacy of the Framingham Heart Study. *Nat Rev Cardiol*. noviembre de 2019;16(11):687-98.
190. Graham Ian M., Di Angelantonio Emanuele, Visseren Frank, De Bacquer Dirk, Ference Brian A., Timmis Adam, et al. Systematic Coronary Risk Evaluation (SCORE). *J Am Coll Cardiol*. 22 de junio de 2021;77(24):3046-57.
191. Lopez-Gonzalez AA, Aguilo A, Frontera M, Bennisar-Veny M, Campos I, Vicente-Herrero T, et al. Effectiveness of the Heart Age tool for improving modifiable cardiovascular risk factors in a Southern European population: a randomized trial. *Eur J Prev Cardiol*. marzo de 2015;22(3):389-96.
192. Kim HL, Kim SH. Pulse Wave Velocity in Atherosclerosis. *Front Cardiovasc Med* [Internet]. 2019;6. Disponible en: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fcvm.2019.00041>
193. Palombo C, Kozakova M. Arterial stiffness, atherosclerosis and cardiovascular risk: Pathophysiologic mechanisms and emerging clinical indications. *Vascul Pharmacol*. febrero de 2016;77:1-7.
194. Mitchell GF. Arterial stiffness and hypertension: chicken or egg? *Hypertens Dallas Tex* 1979. agosto de 2014;64(2):210-4.
195. Oh YS. Arterial stiffness and hypertension. *Clin Hypertens*. 2018;24:17.
196. Safar ME, Asmar R, Benetos A, Blacher J, Boutouyrie P, Lacolley P, et al. Interaction Between Hypertension and Arterial Stiffness. *Hypertension*. 1 de octubre de 2018;72(4):796-805.
197. Ayerbe L, Forgnone I, Foguet-Boreu Q, González E, Addo J, Ayis S. Disparities in the management of cardiovascular risk factors in patients with psychiatric disorders: a systematic review and meta-analysis. *Psychol Med*. diciembre de 2018;48(16):2693-701.
198. Ayerbe L, Forgnone I, Addo J, Siguero A, Gelati S, Ayis S. Hypertension risk and clinical care in patients with bipolar disorder or schizophrenia; a systematic review and meta-analysis. *J Affect Disord*. 1 de enero de 2018;225:665-70.
199. Castillo-Sánchez M, Fàbregas-Escurriola M, Bergè-Baquero D, Fernández-SanMartín M, Goday-Arno A. Screening of cardiovascular risk factors in patients with schizophrenia and patients treated with antipsychotic drugs: are we equally exhaustive as with the general population? *Clin Exp Hypertens N Y N* 1993. 2017;39(5):441-7.
200. Osborn DPJ, Wright CA, Levy G, King MB, Deo R, Nazareth I. Relative risk of diabetes, dyslipidaemia, hypertension and the metabolic syndrome in people with severe mental illnesses: systematic review and metaanalysis. *BMC Psychiatry*. 25 de septiembre de 2008;8:84.
201. Banegas JR, Townsend RR. Rigidez arterial y valores de referencia. *Rev Esp Cardiol* [Internet]. Disponible en: <https://www.revespcardiol.org/es-rigidez-arterial-valores-referencia-articulo-S0300893219303288>

202. Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K, Redón J, Zanchetti A, Böhm M, et al. 2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension: the Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *J Hypertens*. julio de 2013;31(7):1281-357.
203. Determinants of pulse wave velocity in healthy people and in the presence of cardiovascular risk factors: «establishing normal and reference values». *Eur Heart J*. octubre de 2010;31(19):2338-50.
204. Williams B, Mancia G, Spiering W, Agabiti Rosei E, Azizi M, Burnier M, et al. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension: The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Society of Hypertension (ESH). *Eur Heart J*. 1 de septiembre de 2018;39(33):3021-104.
205. Munakata M. Brachial-Ankle Pulse Wave Velocity: Background, Method, and Clinical Evidence. *Pulse Basel Switz*. abril de 2016;3(3-4):195-204.
206. Shirai K, Utino J, Otsuka K, Takata M. A novel blood pressure-independent arterial wall stiffness parameter; cardio-ankle vascular index (CAVI). *J Atheroscler Thromb*. abril de 2006;13(2):101-7.
207. Gómez-Sánchez M, Patino-Alonso MC, Gómez-Sánchez L, Recio-Rodríguez JI, Rodríguez-Sánchez E, Maderuelo-Fernández JA, et al. Reference values of arterial stiffness parameters and their association with cardiovascular risk factors in the Spanish population. The EVA Study. *Rev Esp Cardiol Engl Ed [Internet]*. Disponible en: <https://www.revespcardiol.org/en-reference-values-arterial-stiffness-parameters-articulo-S1885585719302464>
208. Aboyans V, Criqui MH, Abraham P, Allison MA, Creager MA, Diehm C, et al. Measurement and Interpretation of the Ankle-Brachial Index. *Circulation*. 11 de diciembre de 2012;126(24):2890-909.
209. Chang AS, Grant R, Tomita H, Kim HS, Smithies O, Kakoki M. Prolactin alters blood pressure by modulating the activity of endothelial nitric oxide synthase. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1 de noviembre de 2016;113(44):12538-43.
210. Zhang L, Curhan GC, Forman JP. Plasma prolactin level and risk of incident hypertension in postmenopausal women. *J Hypertens*. julio de 2010;28(7):1400-5.
211. Lavie CJ, Ozemek C, Carbone S, Katzmarzyk PT, Blair SN. Sedentary Behavior, Exercise, and Cardiovascular Health. *Circ Res*. 1 de marzo de 2019;124(5):799-815.
212. Biswas A, Oh PI, Faulkner GE, Bajaj RR, Silver MA, Mitchell MS, et al. Sedentary time and its association with risk for disease incidence, mortality, and hospitalization in adults: a systematic review and meta-analysis. *Ann Intern Med*. 20 de enero de 2015;162(2):123-32.
213. Strassnig MT, Harvey PD, Miller ML, Depp CA, Granholm E. Real world sedentary behavior and activity levels in patients with schizophrenia and controls: An ecological momentary assessment study. *Ment Health Phys Act*. marzo de 2021;20.

214. Vancampfort D, Firth J, Schuch FB, Rosenbaum S, Mugisha J, Hallgren M, et al. Sedentary behavior and physical activity levels in people with schizophrenia, bipolar disorder and major depressive disorder: a global systematic review and meta-analysis. *World Psychiatry*. 2017;16(3):308-15.
215. Stubbs B, Firth J, Berry A, Schuch FB, Rosenbaum S, Gaughran F, et al. How much physical activity do people with schizophrenia engage in? A systematic review, comparative meta-analysis and meta-regression. *Schizophr Res*. octubre de 2016;176(2-3):431-40.
216. Warren JM, Ekelund U, Besson H, Mezzani A, Geladas N, Vanhees L. Assessment of physical activity - a review of methodologies with reference to epidemiological research: a report of the exercise physiology section of the European Association of Cardiovascular Prevention and Rehabilitation. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil Off J Eur Soc Cardiol Work Groups Epidemiol Prev Card Rehabil Exerc Physiol*. abril de 2010;17(2):127-39.
217. Thompson D, Karpe F, Lafontan M, Frayn K. Physical Activity and Exercise in the Regulation of Human Adipose Tissue Physiology. *Physiol Rev*. 1 de enero de 2012;92(1):157-91.
218. Ford ES, Caspersen CJ. Sedentary behaviour and cardiovascular disease: a review of prospective studies. *Int J Epidemiol*. 1 de octubre de 2012;41(5):1338-53.
219. Kanis JA. Diagnosis of osteoporosis and assessment of fracture risk. *Lancet Lond Engl*. 1 de junio de 2002;359(9321):1929-36.
220. Salari N, Ghasemi H, Mohammadi L, Behzadi M hasan, Rabieenia E, Shohaimi S, et al. The global prevalence of osteoporosis in the world: a comprehensive systematic review and meta-analysis. *J Orthop Surg*. 17 de octubre de 2021;16(1):609.
221. Veronese N, Maggi S. Epidemiology and social costs of hip fracture. *Injury*. agosto de 2018;49(8):1458-60.
222. Kanis JA, Norton N, Harvey NC, Jacobson T, Johansson H, Lorentzon M, et al. SCOPE 2021: a new scorecard for osteoporosis in Europe. *Arch Osteoporos*. 2 de junio de 2021;16(1):82.
223. INTERNATIONAL OSTEOPOROSIS FOUNDATION. The Scorecard for Osteoporosis in Europe (SCOPE) [Internet]. 2023. Disponible en: <https://www.osteoporosis.foundation/scope-2021>
224. Willers C, Norton N, Harvey NC, Jacobson T, Johansson H, Lorentzon M, et al. Osteoporosis in Europe: a compendium of country-specific reports. *Arch Osteoporos*. 26 de enero de 2022;17(1):23.
225. Bonewald LF. The amazing osteocyte. *J Bone Miner Res*. 1 de febrero de 2011;26(2):229-38.
226. Liu P, Tu J, Wang W, Li Z, Li Y, Yu X, et al. Effects of Mechanical Stress Stimulation on Function and Expression Mechanism of Osteoblasts. *Front Bioeng Biotechnol* [Internet]. 2022;10. Disponible en: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fbioe.2022.830722>

227. Lotinun S, Kiviranta R, Matsubara T, Alzate JA, Neff L, Lüth A, et al. Osteoclast-specific cathepsin K deletion stimulates S1P-dependent bone formation. *J Clin Invest*. febrero de 2013;123(2):666-81.
228. Yao Y, Cai X, Ren F, Ye Y, Wang F, Zheng C, et al. The Macrophage-Osteoclast Axis in Osteoimmunity and Osteo-Related Diseases. *Front Immunol* [Internet]. 2021;12. Disponible en: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fimmu.2021.664871>
229. Chen X, Wang Z, Duan N, Zhu G, Schwarz EM, Xie C. Osteoblast-osteoclast interactions. *Connect Tissue Res*. marzo de 2018;59(2):99-107.
230. Heaney RP. PATHOPHYSIOLOGY OF OSTEOPOROSIS. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 1 de junio de 1998;27(2):255-65.
231. Li G, Thabane L, Papaioannou A, Ioannidis G, Levine MAH, Adachi JD. An overview of osteoporosis and frailty in the elderly. *BMC Musculoskelet Disord*. 26 de enero de 2017;18(1):46.
232. Bouvard B, Annweiler C, Legrand E. Osteoporosis in older adults. *Joint Bone Spine*. mayo de 2021;88(3):105135.
233. Ralston SH, Uitterlinden AG. Genetics of Osteoporosis. *Endocr Rev*. 1 de octubre de 2010;31(5):629-62.
234. Mäkitie RE, Costantini A, Kämpe A, Alm JJ, Mäkitie O. New Insights Into Monogenic Causes of Osteoporosis. *Front Endocrinol* [Internet]. 2019;10. Disponible en: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fendo.2019.00070>
235. Al-Bashaireh AM, Haddad LG, Weaver M, Chengguo X, Kelly DL, Yoon S. The Effect of Tobacco Smoking on Bone Mass: An Overview of Pathophysiologic Mechanisms. *J Osteoporos*. 2018;2018:1206235.
236. Yang CY, Cheng-Yen Lai J, Huang WL, Hsu CL, Chen SJ. Effects of sex, tobacco smoking, and alcohol consumption osteoporosis development: Evidence from Taiwan biobank participants. *Tob Induc Dis*. 2021;19:52.
237. Roh YH, Lee ES, Ahn J, Kim HS, Gong HS, Baek KH, et al. Factors affecting willingness to get assessed and treated for osteoporosis. *Osteoporos Int J Establ Result Coop Eur Found Osteoporos Natl Osteoporos Found USA*. julio de 2019;30(7):1395-401.
238. 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 Alcohol Depend*. 1 de abril de 2019;197:197-202.
239. Godos J, Giampieri F, Chisari E, Micek A, Paladino N, Forbes-Hernández TY, et al. Alcohol Consumption, Bone Mineral Density, and Risk of Osteoporotic Fractures: A Dose-Response Meta-Analysis. *Int J Environ Res Public Health*. 28 de enero de 2022;19(3).
240. Rodríguez-Gómez I, Mañas A, Losa-Reyna J, Rodríguez-Mañas L, Chastin SFM, Alegre LM, et al. Associations between sedentary time, physical activity and bone health among older people using compositional data analysis. *PloS One*. 2018;13(10):e0206013.

241. Pinheiro MB, Oliveira J, Bauman A, Fairhall N, Kwok W, Sherrington C. Evidence on physical activity and osteoporosis prevention for people aged 65+ years: a systematic review to inform the WHO guidelines on physical activity and sedentary behaviour. *Int J Behav Nutr Phys Act*. 26 de noviembre de 2020;17(1):150.
242. Lips P. Vitamin D physiology. *UV Expo Guid Balanc Approach Health Risks Health Benefits UV Vitam Proc Int Workshop Int Comm Non-Ioniz Radiat Prot Munich Ger* 17-18 Oct 2005. 1 de septiembre de 2006;92(1):4-8.
243. Lips P, van Schoor NM. The effect of vitamin D on bone and osteoporosis. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. agosto de 2011;25(4):585-91.
244. Yoshida T, Stern PH. How vitamin D works on bone. *Endocrinol Metab Clin North Am*. septiembre de 2012;41(3):557-69.
245. Clarke B. Normal bone anatomy and physiology. *Clin J Am Soc Nephrol CJASN*. noviembre de 2008;3 Suppl 3(Suppl 3):S131-139.
246. Tang BMP, Eslick GD, Nowson C, Smith C, Bensoussan A. Use of calcium or calcium in combination with vitamin D supplementation to prevent fractures and bone loss in people aged 50 years and older: a meta-analysis. *Lancet Lond Engl*. 25 de agosto de 2007;370(9588):657-66.
247. Weaver CM, Alexander DD, Boushey CJ, Dawson-Hughes B, Lappe JM, LeBoff MS, et al. Calcium plus vitamin D supplementation and risk of fractures: an updated meta-analysis from the National Osteoporosis Foundation. *Osteoporos Int*. 1 de enero de 2016;27(1):367-76.
248. Patient level pooled analysis of 68 500 patients from seven major vitamin D fracture trials in US and Europe. *BMJ [Internet]*. 2010;340. Disponible en: <https://www.bmj.com/content/340/bmj.b5463>
249. Sociedad Española de Reumatología. Recomendaciones SER sobre Osteoporosis [Internet]. Sociedad Española de Reumatología; 2019. (Recomendaciones osteoporosis). Disponible en: https://www.ser.es/wp-content/uploads/2018/03/Recomendaciones_OP_DEF.pdf
250. Benetou V, Orfanos P, Feskanich D, Michaëlsson K, Pettersson-Kymmer U, Byberg L, et al. Mediterranean diet and hip fracture incidence among older adults: the CHANCES project. *Osteoporos Int J Establ Result Coop Eur Found Osteoporos Natl Osteoporos Found USA*. julio de 2018;29(7):1591-9.
251. Palomeras-Vilches A, Viñals-Mayolas E, Bou-Mias C, Jordà-Castro M, Agüero-Martínez M, Busquets-Barceló M, et al. Adherence to the Mediterranean Diet and Bone Fracture Risk in Middle-Aged Women: A Case Control Study. *Nutrients*. 18 de octubre de 2019;11(10).
252. Quattrini S, Pampaloni B, Gronchi G, Giusti F, Brandi ML. The Mediterranean Diet in Osteoporosis Prevention: An Insight in a Peri- and Post-Menopausal Population. *Nutrients*. 6 de febrero de 2021;13(2).
253. Romero Pérez A, Rivas Velasco A. Adherence to Mediterranean diet and bone health. *Nutr Hosp*. 1 de mayo de 2014;29(5):989-96.

254. Erkkilä AT, Sadeghi H, Isanejad M, Mursu J, Tuppurainen M, Kröger H. Associations of Baltic Sea and Mediterranean dietary patterns with bone mineral density in elderly women. *Public Health Nutr.* octubre de 2017;20(15):2735-43.
255. Ji MX, Yu Q. Primary osteoporosis in postmenopausal women. *Chronic Dis Transl Med.* marzo de 2015;1(1):9-13.
256. Management of osteoporosis in postmenopausal women: the 2021 position statement of The North American Menopause Society. *Menopause N Y N.* 1 de septiembre de 2021;28(9):973-97.
257. Alswat KA. Gender Disparities in Osteoporosis. *J Clin Med Res.* mayo de 2017;9(5):382-7.
258. De Martinis M, Sirufo MM, Polsinelli M, Placidi G, Di Silvestre D, Ginaldi L. Gender Differences in Osteoporosis: A Single-Center Observational Study. *World J Mens Health.* octubre de 2021;39(4):750-9.
259. Guggenbuhl P. Osteoporosis in males and females: Is there really a difference? *Joint Bone Spine.* 1 de diciembre de 2009;76(6):595-601.
260. Asomaning K, Bertone-Johnson ER, Nasca PC, Hooven F, Pekow PS. The association between body mass index and osteoporosis in patients referred for a bone mineral density examination. *J Womens Health 2002.* noviembre de 2006;15(9):1028-34.
261. Reiss J, Iglseider B, Alzner R, Mayr-Pirker B, Pirich C, Kässmann H, et al. Sarcopenia and osteoporosis are interrelated in geriatric inpatients. *Z Gerontol Geriatr.* noviembre de 2019;52(7):688-93.
262. Ha J, Baek KH. Body mass index at the crossroads of osteoporosis and type 2 diabetes. *Korean J Intern Med.* noviembre de 2020;35(6):1333-5.
263. Muñoz Torres M, et al. Osteoporosis: informe del Grupo de Trabajo de Metabolismo Mineral Óseo de la SEEN [Internet]. 2007 p. 53-61. Report No.: *Endocrinol Nutr.* 2007. Disponible en: https://www.seen.es/ModulGEX/workspace/publico/modulos/web/docs/apartados/991/060420_100239_5769837210.pdf
264. Briot K, Roux C. Glucocorticoid-induced osteoporosis. *RMD Open.* 2015;1(1):e000014.
265. Xu T, Zhou P, Li H, Ding Q, Hua F. MicroRNA-577 aggravates bone loss and bone remodeling by targeting thyroid stimulating hormone receptor in hyperthyroid-associated osteoporosis. *Environ Toxicol.* marzo de 2022;37(3):539-48.
266. Apostu D, Lucaciu O, Oltean-Dan D, Mureșan AD, Moisescu-Pop C, Maxim A, et al. The Influence of Thyroid Pathology on Osteoporosis and Fracture Risk: A Review. *Diagn Basel Switz.* 7 de marzo de 2020;10(3).
267. Deshmukh H, Papageorgiou M, Aye M, England J, Abdalla M, Sathyapalan T. Hyperthyroidism and bone mineral density: Dissecting the causal association with Mendelian randomization analysis. *Clin Endocrinol (Oxf).* enero de 2021;94(1):119-27.

268. Evenepoel P, Cunningham J, Ferrari S, Haarhaus M, Javaid MK, Lafage-Proust MH, et al. European Consensus Statement on the diagnosis and management of osteoporosis in chronic kidney disease stages G4-G5D. *Nephrol Dial Transplant Off Publ Eur Dial Transpl Assoc - Eur Ren Assoc.* 1 de enero de 2021;36(1):42-59.
269. Tung CW, Hsu YC, Shih YH, Chang PJ, Lin CL. Dipstick Proteinuria and Reduced Estimated Glomerular Filtration Rate as Independent Risk Factors for Osteoporosis. *Am J Med Sci.* mayo de 2018;355(5):434-41.
270. Wu D, Cline-Smith A, Shashkova E, Perla A, Katyal A, Aurora R. T-Cell Mediated Inflammation in Postmenopausal Osteoporosis. *Front Immunol.* 2021;12:687551.
271. Ginaldi L, Di Benedetto MC, De Martinis M. Osteoporosis, inflammation and ageing. *Immun Ageing A.* 4 de noviembre de 2005;2:14.
272. Tao H, Li W, Zhang W, Yang C, Zhang C, Liang X, et al. Urolithin A suppresses RANKL-induced osteoclastogenesis and postmenopausal osteoporosis by, suppresses inflammation and downstream NF- κ B activated pyroptosis pathways. *Pharmacol Res.* diciembre de 2021;174:105967.
273. Lacativa PGS, Farias MLF de. Osteoporosis and inflammation. *Arq Bras Endocrinol Metabol.* marzo de 2010;54(2):123-32.
274. Lally J, Sahl AB, Murphy KC, Gaughran F, Stubbs B. Serum Prolactin and Bone Mineral Density in Schizophrenia: A Systematic Review. *Clin Psychopharmacol Neurosci Off Sci J Korean Coll Neuropsychopharmacol.* 31 de agosto de 2019;17(3):333-42.
275. Meaney AM, Smith S, Howes OD, O'Brien M, Murray RM, O'Keane V. Effects of long-term prolactin-raising antipsychotic medication on bone mineral density in patients with schizophrenia. *Br J Psychiatry.* 2018/01/02 ed. 2004;184(6):503-8.
276. Al Jumaili W, Jain SB. Atypical Antipsychotic Effect On Bone Mineral Density. En: *StatPearls.* Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023.
277. Chen Y, Zhang Y, Fan K, Xu W, Teng C, Wang S, et al. Association between gonadal hormones and osteoporosis in schizophrenia patients undergoing risperidone monotherapy: a cross-sectional study. *PeerJ.* 2021;9:e11332.
278. Lozano R, Marin R. Plasma prolactin and bone mineral density in patients on long-term risperidone. *Ther Adv Psychopharmacol.* 1 de febrero de 2013;3(1):57-8.
279. Kinon BJ, Liu-Seifert H, Stauffer VL, Jacob J. Bone loss associated with hyperprolactinemia in patients with schizophrenia. *Clin Schizophr Relat Psychoses.* octubre de 2013;7(3):115-23.
280. Kuo CM, Liao WJ, Huang CC, Lan TH, Lin CH, Wang SP, et al. Antipsychotic Medication in Schizophrenic Patients is Associated with Higher Risks of Developing Bone Fractures and Refractures. *Clin Psychopharmacol Neurosci Off Sci J Korean Coll Neuropsychopharmacol.* 30 de noviembre de 2020;18(4):562-70.
281. Wang M, Hou R, Jian J, Mi G, Qiu H, Cao B, et al. Effects of antipsychotics on bone mineral density and prolactin levels in patients with schizophrenia: a 12-month prospective study. *Hum Psychopharmacol.* marzo de 2014;29(2):183-9.

282. Becker D, Liver O, Mester R, Rapoport M, Weizman A, Weiss M. Risperidone, but not olanzapine, decreases bone mineral density in female premenopausal schizophrenia patients. *J Clin Psychiatry*. julio de 2003;64(7):761-6.
283. Raffin M, Bonnot O, Giannitelli M, Xavier J, Bodeau N, Bibrac B, et al. Hormonal Risk Factors for Osteoporosis: Different Profile Among Antipsychotics. *J Child Adolesc Psychopharmacol*. diciembre de 2018;28(10):719-26.
284. Ajmal A, Joffe H, Nachtigall LB. Psychotropic-induced hyperprolactinemia: a clinical review. *Psychosomatics*. febrero de 2014;55(1):29-36.
285. Andrade C. Prolactin-Raising and Prolactin-Sparing Antipsychotic Drugs and the Risk of Fracture and Fragility Fracture in Patients With Schizophrenia, Dementia, and Other Disorders. *J Clin Psychiatry*. 30 de enero de 2023;84(1):23f14790.
286. Solmi M, Lähteenvuo M, Correll CU, Tanskanen A, Tiihonen J, Taipale H. Antipsychotic Use and Risk of Low-Energy Fractures in People With Schizophrenia: A Nationwide Nested Case-Control Study in Finland. *Schizophr Bull*. 1 de enero de 2023;49(1):78-89.
287. Guzon-Illescas O, Perez Fernandez E, Crespí Villarias N, Quirós Donate FJ, Peña M, Alonso-Blas C, et al. Mortality after osteoporotic hip fracture: incidence, trends, and associated factors. *J Orthop Surg*. 4 de julio de 2019;14(1):203.
288. Serri O, Chik CL, Ur E, Ezzat S. Diagnosis and management of hyperprolactinemia. *CMAJ Can Med Assoc J J Assoc Medicales Can*. 16 de septiembre de 2003;169(6):575-81.
289. Montejo AL, Rico-Villademoros F. Psychometric properties of the Psychotropic-Related Sexual Dysfunction Questionnaire (PRSexDQ-SALSEX) in patients with schizophrenia and other psychotic disorders. *J Sex Marital Ther*. 2008;34(3):227-39.
290. Montejo AL, García M, Espada M, Rico-Villademoros F, Llorca G, Izquierdo JA. [Psychometric characteristics of the psychotropic-related sexual dysfunction questionnaire. Spanish work group for the study of psychotropic-related sexual dysfunctions]. *Actas Esp Psiquiatr*. junio de 2000;28(3):141-50.
291. Bobes J, et al. Banco de instrumentos básicos para la práctica de la psiquiatría clínica. Segunda edición. Barcelona: Psiquiatría Editores,S.L.; 2002. (Ars Medica).
292. Escala de efectos secundarios psíquicos Udvalg für Kliniske Undersogelser (UKU) . [Internet]. Servicio Andaluz de Salud; 2010. Report No.: Detección e intervención temprana en las psicosis. Disponible en: https://www.sspa.juntadeandalucia.es/servicioandaluzdesalud/sites/default/files/sincfiles/wsas-media-pdf_publicacion/2020/1-UKU.pdf (en español)
293. Lingjaerde O, Ahlfors UG, Bech P, Dencker SJ, Elgen K. The UKU side effect rating scale. A new comprehensive rating scale for psychotropic drugs and a cross-sectional study of side effects in neuroleptic-treated patients. *Acta Psychiatr Scand Suppl*. 1987;334:1-100.
294. Lindström E, Lewander T, Malm U, Malt UF, Lublin H, Ahlfors UG. Patient-rated versus clinician-rated side effects of drug treatment in schizophrenia. Clinical validation of a self-rating version of the UKU Side Effect Rating Scale (UKU-SERS-Pat). *Nord J Psychiatry*. 2001;55 Suppl 44:5-69.

295. Organization WH. The World Health Organization quality of life (WHOQOL) - BREF. 2012 revision. World Health Organization; 2004 p. 5 p.
296. Murgieri M. WHOQOL-100 Y WHOQOL-BREF. [Internet]. 2009. Disponible en: https://www.sspa.juntadeandalucia.es/servicioandaluzdesalud/sites/default/files/sinfiles/wsas-media-pdf_publicacion/2020/18-WHOQOL-BREF.pdf (en español).
297. Salas-Salvadó J, Rubio MA, Barbany M, Moreno B, de la SEEDO* GC. Consenso SEEDO 2007 para la evaluación del sobrepeso y la obesidad y el establecimiento de criterios de intervención terapéutica. *Med Clínica*. 2007;128(5):184-96.
298. Gómez-Marcos MÁ, Recio-Rodríguez JI, Patino-Alonso MC, Agudo-Conde C, Gómez-Sánchez L, Gomez-Sanchez M, et al. Cardio-ankle vascular index is associated with cardiovascular target organ damage and vascular structure and function in patients with diabetes or metabolic syndrome, LOD-DIABETES study: a case series report. *Cardiovasc Diabetol*. 16 de enero de 2015;14(1):7.
299. I.E.M. Industrielle Entwicklung Medizintechnik GmbH. Operating instructions. Ambulatory 24-hour blood pressure monitoring system. Mobil-o-graph. Germany;
300. Weiss W, Gohlisch C, Harsch-Gladisch C, Tölle M, Zidek W, van der Giet M. Oscillometric estimation of central blood pressure: validation of the Mobil-O-Graph in comparison with the SphygmoCor device. *Blood Press Monit*. junio de 2012;17(3):128-31.
301. Weber T, Wassertheurer S, Rammer M, Maurer E, Hametner B, Mayer CC, et al. Validation of a brachial cuff-based method for estimating central systolic blood pressure. *Hypertens Dallas Tex 1979*. noviembre de 2011;58(5):825-32.
302. Piepoli MF, Hoes AW, Agewall S, Albus C, Brotons C, Catapano AL, et al. 2016 European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: The Sixth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of 10 societies and by invited experts) Developed with the special contribution of the European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR). *Eur Heart J*. 1 de agosto de 2016;37(29):2315-81.
303. Conroy RM, Pyörälä K, Fitzgerald AP, Sans S, Menotti A, De Backer G, et al. Estimation of ten-year risk of fatal cardiovascular disease in Europe: the SCORE project. *Eur Heart J*. junio de 2003;24(11):987-1003.
304. D'Agostino RB, Russell MW, Huse DM, Ellison RC, Silbershatz H, Wilson PW, et al. Primary and subsequent coronary risk appraisal: new results from the Framingham study. *Am Heart J*. febrero de 2000;139(2 Pt 1):272-81.
305. Ministerio de Sanidad. Gobierno de España. Actividad física para la salud y reducción del sedentarismo. Recomendaciones para la población. Actualización 2022.
306. Carrera Y. Cuestionario Internacional de actividad física (IPAQ). *Revista Enfermería del Trabajo*. 2017;(7:11):(49-54).
307. Román Viñas B, Ribas Barba L, Ngo J, Serra Majem L. [Validity of the international physical activity questionnaire in the Catalan population (Spain)]. *Gac Sanit*. junio de 2013;27(3):254-7.

308. Martínez-González MA, García-Arellano A, Toledo E, Salas-Salvadó J, Buil-Cosiales P, Corella D, et al. A 14-Item Mediterranean Diet Assessment Tool and Obesity Indexes among High-Risk Subjects: The PREDIMED Trial. *PLOS ONE*. 14 de agosto de 2012;7(8):e43134.
309. García-Conesa MT, Philippou E, Pafilas C, Massaro M, Quarta S, Andrade V, et al. Exploring the Validity of the 14-Item Mediterranean Diet Adherence Screener (MEDAS): A Cross-National Study in Seven European Countries around the Mediterranean Region. *Nutrients*. 27 de septiembre de 2020;12(10).
310. Salas-Salvadó J. El gran ensayo de campo nutricional PREDIMED. *Nutrición Clínica en Medicina*. 2017;Vol. XI(Número 1.):1-8.
311. World Health Organization. Guidelines for preclinical evaluation and clinical trials in osteoporosis. Geneva.; 1998. (WHO library cataloguing in publication data.).
312. World Health Organization. Handbook for good clinical research practice (GCP) : guidance for implementation. 2005.
313. David Taylor, et al. *The Maudsley. Prescribing Guidelines in Psychiatry*. 14th Edition. Wiley Blackwell; 2021.
314. Wang M, Wu X, Chai F, Zhang Y, Jiang J. Plasma prolactin and breast cancer risk: a meta-analysis. *Sci Rep*. 17 de mayo de 2016;6:25998.
315. Varimo E, Saastamoinen LK, Rättö H, Mogk H, Aronen ET. New Users of Antipsychotics Among Children and Adolescents in 2008–2017: A Nationwide Register Study. *Front Psychiatry [Internet]*. 2020;11. Disponible en: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fpsyt.2020.00316>
316. Lu Z, Sun Y, Zhang Y, Chen Y, Guo L, Liao Y, et al. Pharmacological treatment strategies for antipsychotic-induced hyperprolactinemia: a systematic review and network meta-analysis. *Transl Psychiatry*. 5 de julio de 2022;12(1):267.
317. Torre DL, Falorni A. Pharmacological causes of hyperprolactinemia. *Ther Clin Risk Manag*. 31 de diciembre de 2007;3(5):929-51.
318. Edinoff AN, Silverblatt NS, Vervaeke HE, Horton CC, Girma E, Kaye AD, et al. Hyperprolactinemia, Clinical Considerations, and Infertility in Women on Antipsychotic Medications. *Psychopharmacol Bull*. 16 de marzo de 2021;51(2):131-48.
319. Montejo ÁL, Arango C, Bernardo M, Carrasco JL, Crespo-Facorro B, Cruz JJ, et al. Consenso español sobre los riesgos y detección de la hiperprolactinemia iatrogénica por antipsicóticos. *Rev Psiquiatr Salud Ment*. 1 de julio de 2016;9(3):158-73.
320. Basson R, Rees P, Wang R, Montejo AL, Incrocci L. Sexual Function in Chronic Illness. *J Sex Med*. 1 de enero de 2010;7(1, Part 2):374-88.
321. Sinai M, Shehade FM. Let's (Not) Talk about Sex: Challenges in Integrating Sex Education in Traditional Arabic Society in Israel. *Int J Adv Couns*. 1 de septiembre de 2019;41(3):361-75.

322. Conaglen HM, Conaglen JV. Drug-induced sexual dysfunction in men and women. *Aust Prescr.* 2013/04/02 ed. 2013;36(2):42-5.
323. Trinchieri M, Trinchieri M, Perletti G, Magri V, Stamatiou K, Cai T, et al. Erectile and Ejaculatory Dysfunction Associated with Use of Psychotropic Drugs: A Systematic Review. *J Sex Med.* agosto de 2021;18(8):1354-63.
324. Rubio-Abadal E, Del Cacho N, Saenz-Navarrete G, Arranz B, Cambra RM, Cuadras D, et al. How Hyperprolactinemia Affects Sexual Function in Patients Under Antipsychotic Treatment. *J Clin Psychopharmacol* [Internet]. 2016;36(5). Disponible en: https://journals.lww.com/psychopharmacology/Fulltext/2016/10000/How_Hyperprolactinemia_Affects_Sexual_Function_in.5.aspx
325. Monteleone P, Amore M, Cabassi A, Clerici M, Fagiolini A, Girardi P, et al. Attitudes of Italian Psychiatrists Toward the Evaluation of Physical Comorbidities and Sexual Dysfunction in Patients With Schizophrenia. Implications for Clinical Practice. *Front Psychiatry.* 2019;10:842.
326. Buvat J. Hyperprolactinemia and sexual function in men: a short review. *Int J Impot Res.* octubre de 2003;15(5):373-7.
327. Tharoor H, Kaliappan A, Gopal S. Sexual dysfunctions in schizophrenia: Professionals and patients perspectives. *Indian J Psychiatry.* marzo de 2015;57(1):85-7.
328. Lodhi RJ, Masand S, Malik A, Shivakumar K, McAllister VDM, O'Keane V, et al. Changes in biomarkers of bone turnover in an aripiprazole add-on or switching study. *Schizophr Res.* febrero de 2016;170(2-3):245-51.
329. Lin CH, Lin CY, Wang HS, Lane HY. Long-term Use of Clozapine is Protective for Bone Density in Patients with Schizophrenia. *Sci Rep.* 7 de marzo de 2019;9(1):3895.
330. Qiu J, Gong H, Wang B, Gu W, Wang L, Gu M, et al. The use of clozapine is protective for low bone mineral density induced by prolactin-raising antipsychotics in inpatients with schizophrenia. *Arch Osteoporos.* 29 de junio de 2020;15(1):98.
331. Abraham G, Paing WW, Kaminski J, Joseph A, Kohegyi E, Josiassen RC. Effects of Elevated Serum Prolactin on Bone Mineral Density and Bone Metabolism in Female Patients With Schizophrenia: A Prospective Study. *Am J Psychiatry.* 1 de septiembre de 2003;160(9):1618-20.
332. Dong M, Lu L, Zhang L, Zhang YS, Ng CH, Ungvari GS, et al. Quality of Life in Schizophrenia: A Meta-Analysis of Comparative Studies. *Psychiatr Q.* septiembre de 2019;90(3):519-32.
333. Gaughran F, Stahl D, Stringer D, Hopkins D, Atakan Z, Greenwood K, et al. Effect of lifestyle, medication and ethnicity on cardiometabolic risk in the year following the first episode of psychosis: prospective cohort study. *Br J Psychiatry J Ment Sci.* diciembre de 2019;215(6):712-9.
334. Sotos-Prieto M, Delgado-Velandia M, Fernández-Felix BM, Zamora J, Ortolá R, García-Esquinas E, et al. Performance and validation of the Healthy Heart Score model for predicting 12-year cardiovascular mortality in a nationwide Mediterranean population. *Rev Espanola Cardiol Engl Ed.* junio de 2023;76(6):444-52.

335. Lambert AM, Parretti HM, Pearce E, Price MJ, Riley M, Ryan R, et al. Temporal trends in associations between severe mental illness and risk of cardiovascular disease: A systematic review and meta-analysis. *PLOS Med.* 19 de abril de 2022;19(4):e1003960.
336. Vera-Garcia E, Mayoral-Cleries F, Vancampfort D, Stubbs B, Cuesta-Vargas AI. A systematic review of the benefits of physical therapy within a multidisciplinary care approach for people with schizophrenia: An update. *Psychiatry Res.* 30 de octubre de 2015;229(3):828-39.
337. Liang M, Pan Y, Zhong T, Zeng Y, Cheng ASK. Effects of aerobic, resistance, and combined exercise on metabolic syndrome parameters and cardiovascular risk factors: a systematic review and network meta-analysis. *Rev Cardiovasc Med.* 22 de diciembre de 2021;22(4):1523-33.
338. Hansen D, Niebauer J, Cornelissen V, Barna O, Neunhäuserer D, Stettler C, et al. Exercise Prescription in Patients with Different Combinations of Cardiovascular Disease Risk Factors: A Consensus Statement from the EXPERT Working Group. *Sports Med Auckl NZ.* agosto de 2018;48(8):1781-97.

ANEXO

PI 2020 03 461: Riesgo de osteopenia, osteoporosis y fractura ósea en
pacientes con enfermedad mental y prolongada con
hiperprolactinemia iatrogénica crónica por antipsicóticos

ID

NOMBRE: _____

APELLIDOS: _____

♂ ♀ FECHA DE NACIMIENTO: _____

TELÉFONO DEL PACIENTE O ACOMPAÑANTE: _____

DATOS SOCIODEMOGRÁFICOS:

Estado civil:

- Soltero Separado/divorciado Otros
 Casado/cohabita Viudo Datos insuficientes

Situación laboral ACTUAL:

- Está trabajando De baja laboral superior a 3 meses Estudiante
 Ama/o de casa Paro con subsidio Incapacidad permanente
 Jubilado Paro sin subsidio Datos insuficientes

¿Cuál es su PROFESIÓN o la tarea laboral que ha realizado por última vez?

¿Cuál es el nivel más alto de ESCOLARIZACIÓN que ha completado?

- Titulado universitario Formación profesional superior Fp medio, ESO, bachiller
 Primarios No sabe leer ni escribir Datos insuficientes

¿Dónde VIVE?

- Piso tutelado Residencia privada o comunitaria Domicilio familiar
 Vive solo en propiedad Vive solo de alquiler Piso compartido no familiar

¿Paciente INCAPACITADO LEGALMENTE? NO SI

¿Quién en su TUTOR legal, o si no está incapacitado, qué persona se ocupa de acompañarle a las visitas, estar pendiente del paciente...?

Padre Madre Hermanos Pareja Hijo/a Otro parentesco
 Asociación Administración pública No tiene ninguno

Edad de este cuidador o persona responsable _____

¿Está el CUIDADOR o la persona que "se encarga de él" polimedicada, presenta pluripatologías o alguna enfermedad que no le permita realizar el cuidado plenamente?

SI NO

¿Se siente el CUIDADOR o la persona que "se encarga de él" sobrecargada o considera que, a veces, no puede llevar la situación, le supera, le produce estrés físico y/o emocional...?

SI NO

¿Existen otras personas que podrían encargarse del paciente, si el cuidador principal faltase o no pudiera hacerlo?

SI NO

DATOS CLÍNICOS:

DIAGNÓSTICO PSIQUIÁTRICO PRINCIPAL SEGÚN CIE10 (si es posible):

MES (si se conoce) Y AÑO DEL DIAGNÓSTICO: _____

Presenta algún otro diagnóstico de tipo MENTAL como discapacidad intelectual, TOC, trastorno ansioso - depresivo, adicción, ludopatía... (indicar fecha del dx)

¡MUY IMPORTANTE ANOTAR TRASTORNOS DE LA CONDUCTA ALIMENTARIA!

COMPORTAMIENTO SUICIDA:

❖ **EN EL PASADO:**

- ¿Ha **pensado alguna vez** que sería mejor estar muerto o ha tenido deseos de quitarse la vida?
 - o Nº de veces _____
- ¿Intentos autolíticos?
 - o Nº de veces _____

❖ **EN LOS ÚLTIMOS TRES MESES:**

- ¿Ha **deseado** estar muerto? SI NO
- ¿Ha pensado **realmente** en matarse? SI NO
- ¿Tenía o tiene un plan para ello? SI NO

FACTORES DE RIESGO:

Dieta hiperproteica	<input type="checkbox"/> NO <input type="checkbox"/> SI	Antecedentes hipovitam. D	<input type="checkbox"/> NO <input type="checkbox"/> SI
Patología tiroidea	<input type="checkbox"/> NO <input type="checkbox"/> SI	Hipopituitarismo	<input type="checkbox"/> NO <input type="checkbox"/> SI
Síndrome malabsorción	<input type="checkbox"/> NO <input type="checkbox"/> SI	Artritis reumatoide	<input type="checkbox"/> NO <input type="checkbox"/> SI
Estados de Ac. Metabólica	<input type="checkbox"/> NO <input type="checkbox"/> SI	Inflamación crónica	<input type="checkbox"/> NO <input type="checkbox"/> SI
EPOC	<input type="checkbox"/> NO <input type="checkbox"/> SI	Obesidad IMC >30	<input type="checkbox"/> NO <input type="checkbox"/> SI
Enfermedad inflamatoria		Cirrosis biliar primaria	<input type="checkbox"/> NO <input type="checkbox"/> SI
intestinal	<input type="checkbox"/> NO <input type="checkbox"/> SI	Tratamiento de corticoides	<input type="checkbox"/> NO <input type="checkbox"/> SI
Mastocitosis	<input type="checkbox"/> NO <input type="checkbox"/> SI	Cirugía bariátrica	<input type="checkbox"/> NO <input type="checkbox"/> SI
Trasplante de órganos	<input type="checkbox"/> NO <input type="checkbox"/> SI	Diabetes Mellitus	<input type="checkbox"/> NO <input type="checkbox"/> SI
Inhibidores de la aromatasa	<input type="checkbox"/> NO <input checked="" type="checkbox"/> SI	Fractura previa	<input type="checkbox"/> NO <input type="checkbox"/> SI
Hiperparatiroidismo	<input type="checkbox"/> NO <input type="checkbox"/> SI	Proteinuria (índice albúmina/ creatinina >30)	<input type="checkbox"/> NO <input type="checkbox"/> SI
Hipoparatiroidismo	<input type="checkbox"/> NO <input type="checkbox"/> SI		
Cáncer	<input type="checkbox"/> NO <input type="checkbox"/> SI		

(Anotar a continuación tipo de tumor, año del diagnóstico, si recibe quimio, radio...)

CONSUMO DE ALCOHOL: (En una semana normal de promedio. Anotar nº unidades)

- ❖ Vasos de vino tinto 50cc Otros vinos 50cc
- ❖ Quinto cerveza 125cc Cerveza mediana 330cc
- ❖ Copas 40cc Cava 50cc
- ❖ Chupitos 25cc Carajillos 25cc

TABACO:

¿Fuma usted actualmente?

- Nunca fumador Si, regularmente
- Ex fumador 0 a 1 año Ex fumador 1 a 5 años Ex fumador > de 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 Porros

DROGAS: (Marcar la casilla **SOLO en caso afirmativo)**

¿**Alguna vez** en su vida ha consumido alguna de las siguientes sustancias?

- | | |
|---|---|
| <input type="checkbox"/> Lsd | <input type="checkbox"/> Peyote |
| <input type="checkbox"/> Psilocibina | <input type="checkbox"/> PCP (fenciclidina) |
| <input type="checkbox"/> Ketamina | <input type="checkbox"/> Setas |
| <input type="checkbox"/> Marihuana | <input type="checkbox"/> Hachis |
| <input type="checkbox"/> Cocaína, crack | <input type="checkbox"/> Speed |
| <input type="checkbox"/> MDMA, éxtasis, hielo | |
| <input type="checkbox"/> Tina, Kristal meth | |
| <input type="checkbox"/> Disolventes | <input type="checkbox"/> Cloretilo |
| <input type="checkbox"/> Popper | <input type="checkbox"/> Pegamento |
| <input type="checkbox"/> Gasolina | <input type="checkbox"/> Heroína, chino |
| <input type="checkbox"/> Metadona | <input type="checkbox"/> Codeína |
| <input type="checkbox"/> BENZOdiacepinas | <input type="checkbox"/> GHB |
| <input type="checkbox"/> Barbitúricos | <input type="checkbox"/> Otras |

¿Ha consumido alguna de las siguientes sustancias en los **últimos tres meses**?

- | | |
|---|---|
| <input type="checkbox"/> Lsd | <input type="checkbox"/> Peyote |
| <input type="checkbox"/> Psilocibina | <input type="checkbox"/> PCP (fenciclidina) |
| <input type="checkbox"/> Ketamina | <input type="checkbox"/> Setas |
| <input type="checkbox"/> Marihuana | <input type="checkbox"/> Hachis |
| <input type="checkbox"/> Cocaína, crack | <input type="checkbox"/> Speed |
| <input type="checkbox"/> MDMA, éxtasis, hielo | |
| <input type="checkbox"/> Tina, Kristal meth | |
| <input type="checkbox"/> Disolventes | <input type="checkbox"/> Cloretilo |
| <input type="checkbox"/> Popper | <input type="checkbox"/> Pegamento |
| <input type="checkbox"/> Gasolina | <input type="checkbox"/> Heroína, chino |
| <input type="checkbox"/> Metadona | <input type="checkbox"/> Codeína |
| <input type="checkbox"/> BENZOdiacepinas | <input type="checkbox"/> GHB |
| <input type="checkbox"/> Barbitúricos | <input type="checkbox"/> Otras |

¿Hubo consumo de drogas previo al diagnóstico en salud mental? NO SI

HISTÓRICO DE CIFRAS DE PROLACTINA:

Anotar **TODAS** las cifras de prolactina que se le hayan pedido al paciente y la **fecha** de dicha analítica.

<u>Fecha de analítica (mes y año)</u>	<u>Cifra de prolactina</u>
1. _____	_____
2. _____	_____
3. _____	_____
4. _____	_____
5. _____	_____
6. _____	_____
7. _____	_____

SOLICITUD DE DENSITOMETRIA SELECTIVA

En el informe deben constar los siguientes datos:

- Columna lumbar:
 - o Valor de densidad ósea en referencia a la edad del paciente (Z score)
 - o Pico de masa ósea L1-L4 (T score)
- Cadera:
 - o Valor de densidad ósea en referencia a la edad del paciente (Z score)
 - o Pico de masa ósea cadera global (T score)
 - o Pico de masa ósea cuello del fémur (T score)

Escala de evaluación de la actividad sexual, modificada del Kinsey Institute (Montejo et al, 2006).

1. ¿En qué grado es importante el sexo para usted?
 1. Nada importante
 2. Poco importante
 3. Importante
 4. Muy importante
 5. Extremadamente importante

2. ¿En qué grado está satisfecho con su actividad sexual?
 1. Muy satisfecho
 2. Algo satisfecho
 3. Ni satisfecho, ni insatisfecho
 4. Algo insatisfecho
 5. Muy insatisfecho

3. ¿Cuál de estos términos utilizaría para describirse a sí mismo?
 1. Heterosexual
 2. Bisexual
 3. Homosexual
 4. No lo sabe con exactitud

4. Actualmente:
 1. Mantengo una relación sexual exclusivamente monógama (solamente con la misma pareja)
 2. Mantengo una relación sexual no monógama (alguno de los dos o ambos mantenemos relaciones sexuales con otra pareja)
 3. No mantengo una relación sexual

5. Por favor, piense en un mes típico (por ejemplo, que no haya estado de vacaciones o más ocupado de lo habitual) de los últimos seis meses. ¿Con qué frecuencia tuvo un coito con una pareja?
 1. Ninguna
 2. 1 a 3 veces al mes
 3. 1 vez a la semana
 4. 2 o 3 veces a la semana
 5. 4 veces a la semana o más

6. Por favor, piense en un mes típico (por ejemplo, que no haya estado de vacaciones o más ocupado de lo habitual) de los últimos seis meses. ¿Con qué frecuencia tuvo una relación sexual (no necesariamente un coito) con una pareja?
 1. Ninguna
 2. 1 a 3 veces al mes
 3. 1 vez a la semana
 4. 2 o 3 veces a la semana
 5. 4 veces a la semana o más

7. Por favor, piense en un mes típico (por ejemplo, que no haya estado de vacaciones o más ocupado de lo habitual) de los últimos seis meses. ¿Con qué frecuencia se masturbó durante ese mes?

1. Ninguna
2. 1 a 3 veces al mes
3. 1 vez a la semana
4. 2 o 3 veces a la semana
5. 4 veces a la semana o más

8. En los últimos seis meses, ¿ha mantenido alguna vez relaciones sexuales por dinero o para cubrir una necesidad material?

1. Sí
2. No

9. En los últimos seis meses, ¿ha pagado (con dinero u otros bienes materiales) alguna vez por mantener relaciones sexuales?

1. Sí
2. No



PRSexDQ-SALSEX. (Montejo AL et al 2000)

CUESTIONARIO DE DISFUNCIÓN SEXUAL SECUNDARIA AL TRATAMIENTO CON PSICOFÁRMACOS

PACIENTE:

FECHA:

Las preguntas que siguen se refieren a diversos aspectos de la función sexual del paciente que pueden verse afectados por la toma de psicofármacos. Todas las preguntas deberá dirigirlas al paciente directamente, excepto la pregunta B, que debe ser contestada por el entrevistador. El cuestionario sirve para ambos sexos.

A.- ¿Desde que toma el tratamiento farmacológico ha notado algún tipo de alteración en la actividad sexual (excitación, erección, eyaculación, orgasmo)?

SÍ NO No toma tratamiento actualmente

B.- ¿El paciente comunica espontáneamente esta alteración o fue preciso interrogarle expresamente para descubrir la disfunción sexual?

SÍ Comunicó espontáneamente
NO Comunicó espontáneamente

1.- ¿Ha notado descenso en su deseo de tener actividad sexual o en el interés por el sexo?

- 0.- Ningún problema
- 1.- Descenso leve. Algo menos de interés.
- 2.- Descenso moderado. Bastante menos interés.
- 3.- Descenso severo. Casi nada o nulo interés.

2.- ¿Ha notado algún retraso en la eyaculación/orgasmo?

- 0.- Ningún retraso
- 1.- Retraso leve o apenas apreciable
- 2.- Retraso moderado y claramente apreciable.
- 3.- Retraso intenso, incluso puede NO tener eyaculación/orgasmo.

3.- ¿Ha notado incapacidad para eyacular/o tener orgasmo durante la relación sexual?

- 0.- Nunca.
- 1.- A veces: menos del 25% de las ocasiones..
- 2.- A menudo: 25-75% de las ocasiones.
- 3.- Siempre o casi siempre: más del 75% e las ocasiones.

4.- ¿Ha notado dificultades de la erección o del mantenimiento de la misma una vez que inicia la actividad sexual? (lubricación vaginal en las mujeres)

- 0.- Nunca.
- 1.- A veces: menos del 25% de las ocasiones..
- 2.- A menudo: 25-75% de las ocasiones.
- 3.- Siempre o casi siempre: más del 75% e las ocasiones.

5.- ¿Cómo acepta los cambios en la relación sexual que nos ha comentado anteriormente?

- 0.- No ha habido disfunción sexual
- 1.- **Bien.** Ningún problema por este motivo.
- 2.- **Regular.** Le molesta la disfunción aunque no ha pensado abandonar el tratamiento por este motivo. Interfiere en sus relaciones de pareja.
- 3.- **Mal.** Le molesta mucho la disfunción sexual. Ha pensado en abandonar el tratamiento por esta causa o interfiere gravemente las relaciones de pareja.

PUNTUACIÓN TOTAL (0-15):

LEVE

MODERADA

INTENSA

- **LEVE:** entre 1-5 puntos (siempre que ningún ítem ≥ 2 puntos)
- **MODERADA:** entre 6-10 (cualquier ítem =2 y < 3 puntos)
- **INTENSA:** entre 11-15 o bien cualquier ítem =3.



Draft

Adherencia a la dieta mediterranea

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



Draft

Questionario internacional de actividad física (IPAQ)

1. Durante los últimos 7 días, ¿en cuántos 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 el 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 el 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 habil?

Indique cuántas horas por día Indique cuántos minutos por día

Por favor, lea la pregunta, valore sus sentimientos y haga un círculo en el número de la escala que represente mejor su opción de respuesta.

	Muy mala	Regular	Normal	Bastante buena	Muy buena
1	1	2	3	4	5

	Muy insatisfecho/a	Un poco insatisfecho/a	Lo normal	Bastante satisfecho/a	Muy satisfecho/a
2	1	2	3	4	5

Las siguientes preguntas hacen referencia al grado en que ha experimentado ciertos hechos en las dos últimas semanas.

	Nada	Un poco	Lo normal	Bastante	Extremadamente
3	1	2	3	4	5
4	1	2	3	4	5
5	1	2	3	4	5
6	1	2	3	4	5
7	1	2	3	4	5
8	1	2	3	4	5
9	1	2	3	4	5

Las siguientes preguntas hacen referencia a si usted experimenta o fue capaz de hacer ciertas cosas en las dos últimas semanas, y en qué medida.

		Nada	Un poco	Lo normal	Bastante	Totalmente
10	¿Tiene energía suficiente para la vida diaria?	1	2	3	4	5
11	¿Es capaz de aceptar su apariencia física?	1	2	3	4	5
12	¿Tiene suficiente dinero para cubrir sus necesidades?	1	2	3	4	5
13	¿Dispone de la información que necesita para su vida diaria?	1	2	3	4	5
14	¿Hasta qué punto tiene oportunidad de realizar actividades de ocio?	1	2	3	4	5
15	¿Es capaz de desplazarse de un lugar a otro?	1	2	3	4	5

SIGA EN LA PÁGINA SIGUIENTE

Las siguientes preguntas hacen referencia a si en las dos últimas semanas ha sentido satisfecho/a y cuánto, en varios aspectos de su vida

		Muy insatisfecho/a	Poco	Lo normal	Bastante satisfecho/a	Muy satisfecho/a
16	¿Cómo de satisfecho/a está con su sueño?	1	2	3	4	5
17	¿Cómo de satisfecho/a está con su habilidad para realizar sus actividades de la vida diaria?	1	2	3	4	5
18	¿Cómo de satisfecho/a está con su capacidad de trabajo?	1	2	3	4	5
19	¿Cómo de satisfecho/a está de sí mismo?	1	2	3	4	5
20	¿Cómo de satisfecho/a está con sus relaciones personales?	1	2	3	4	5
21	¿Cómo de satisfecho/a está con su vida sexual?	1	2	3	4	5
22	¿Cómo de satisfecho/a está con el apoyo que obtiene de sus amigos/as?	1	2	3	4	5
23	¿Cómo de satisfecho/a está de las condiciones del lugar donde vive?	1	2	3	4	5
24	¿Cómo de satisfecho/a está con el acceso que tiene a los servicios sanitarios?	1	2	3	4	5
25	¿Cómo de satisfecho/a está con los servicios de transporte de su zona?	1	2	3	4	5

SIGA EN LA PÁGINA SIGUIENTE

La siguiente pregunta hace referencia a la frecuencia con que usted ha sentido o experimentado ciertos sentimientos en las dos últimas semanas.

		Nunca	Raramente	Moderadamente	Frecuentemente	Siempre
26	¿Con qué frecuencia tiene sentimientos negativos, tales como tristeza, desesperanza, ansiedad, o depresión?	1	2	3	4	5

¿Le ha ayudado alguien a rellenar el cuestionario?

¿Cuánto tiempo ha tardado en contestarlo?

¿Le gustaría hacer algún comentario sobre el cuestionario?

Gracias por su ayuda

11.5. Escala de Efectos Secundarios (Udvalg für Kliniske Undersogelser, UKU)

Síntoma	Gravedad				Relación causal			
	NE	0	1	2	3	Improbable	Posible	Probable
Efectos psíquicos								
Dificultad de concentración	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Astenia/lasitud/fatigabilidad	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Somnolencia/sedación	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Alteraciones mnésicas	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Depresión	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Tensión/inquietud	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Aumento de la duración de sueño	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Disminución de la duración de sueño	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Aumento de los sueños	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Indiferencia emocional	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Efectos neurológicos								
Distonía	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Rigidez	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Hipocinesia/acinesia	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Hipercinesia	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Temblor	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Acatisia	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Convulsiones epilépticas	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Parestesias	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Efectos autonómicos								
Trastornos de acomodación	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Aumento de la salivación	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Disminución de la salivación	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Náusea/vómito	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Diarrea	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Estreñimiento	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Alteraciones de la micción	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Poliuria/polidipsia	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Vértigo ortostático	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Palpitaciones/taquicardia	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Aumento de la sudoración	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Otros efectos								
Exantema morbiliforme	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Exantema petequeial	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Exantema urticarial	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Exantema psoriásico	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Exantema inclasificable	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Prurito	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Fotosensibilidad	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Aumento de la pigmentación	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Aumento de peso	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Pérdida de peso	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Menorragia	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Amenorrea	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Galactorrea	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Ginecomastia	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Aumento del deseo sexual	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Disminución del deseo sexual	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Disfunción eréctil	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Disfunción eyaculatoria	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Disfunción orgásmica	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Disfunción de la lubricación vaginal	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Cefalea tensional	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Cefalea migrañosa	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Cefalea (otras formas)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Dependencia física	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Dependencia psíquica	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

NE, no evaluable.

11.5. Escala de Efectos Secundarios
(Udvalg für Kliniske Undersogelser, UKU)

2

		<i>Evaluador</i>	
		<i>Paciente</i>	<i>Médico</i>
Valoración de la interferencia de los efectos secundarios sobre el funcionamiento diario del paciente			
0	Sin efectos secundarios		
1	Sin interferencia significativa		
2	Interferencia moderada		
3	Interferencia marcada		
Consecuencia			
0	Ninguna acción		
1	No reducción de la dosis/tratamiento de efectos secundarios		
2	Reducción de la dosis		
3	Retirada de la medicación o cambio		