

Joaquín C. Martín¹
María J. Acuña¹
José Labrador¹
Matilde Blanco¹
Cristina Casas¹

Factores de disfunción sexual en pacientes con esquizofrenia tratados con antipsicóticos de segunda generación: no solo prolactina

¹ Unidad de Gestión Clínica de Salud Mental. Hospital Universitario de Valme. Sevilla. España

Introducción. Pese a la alta prevalencia de disfunción sexual en pacientes con esquizofrenia, su origen es todavía incierto. Propósito de este estudio: determinar la prevalencia y factores causales de la disfunción sexual en un grupo de pacientes con esquizofrenia ambulatorios.

Metodología. El diseño del estudio es transversal, naturalístico, incluyendo pacientes con esquizofrenia ambulatorios, en monoterapia con antipsicóticos de segunda generación. Los pacientes en tratamiento con antidepresivos y/o estabilizadores del ánimo fueron excluidos. Se registró función sexual y datos sociodemográficos, historia sexual, psicopatología psicótica y depresiva, síndrome metabólico e IMC.

Se utilizó para el estudio: Escala para la medida de la Disfunción Sexual Secundaria a los Psicofármacos (PRSex DQ-Salsex); Escala del Síndrome Positivo y Negativo; Escala de Evaluación de la Depresión de Hamilton; concentraciones plasmáticas de prolactina, testosterona, estradiol y progesterona y los criterios de Síndrome Metabólico de la Federación Internacional de Diabetes.

Resultados. De los 57 pacientes incluidos en el estudio, 80% presentaban disfunción sexual, un tercio en grado intenso. Pero solo un 30% de pacientes comunicó espontáneamente este problema. Aunque existían diferencias significativas en la prevalencia de hiperprolactinemia y síndrome metabólico según el antipsicótico recibido, el análisis de regresión multivariante no reveló relación de la disfunción sexual con prolactina, hormonas sexuales, tipo de antipsicótico recibido, psicopatología psicótica ni síndrome metabólico. La disfunción sexual solo se asoció con la edad, con estar soltero o divorciado y con la psicopatología depresiva.

Conclusiones. Existe una alta prevalencia de disfunción sexual en los pacientes con esquizofrenia del estudio, pero solo se asocia con mayor edad, estar soltero o divorciado

y tener sintomatología depresiva, sugiriendo una etiología multifactorial de la disfunción sexual en la esquizofrenia.

Palabras Clave: Esquizofrenia, Disfunción Sexual, Antipsicóticos, Psicopatología, Prolactina

Actas Esp Psiquiatr 2018;46(6):217-25

Sexual dysfunction factors in patients with schizophrenia treated with second generation antipsychotics: not only prolactin

Introduction. Despite the high prevalence of sexual dysfunction in patients with schizophrenia, its origins are still unclear. The aim of this study: to determine the prevalence and causal factors of sexual dysfunction in a group of outpatients with schizophrenia.

Methods. The study was designed to be cross-sectional and naturalistic, including outpatients with schizophrenia undergoing second generation antipsychotic monotherapy. Patients receiving antidepressants and/or mood stabilisers were excluded.

The following data were recorded: sexual functionality, sociodemographic information, sexual history, psychotic and depressive psychopathology, metabolic syndrome and BMI.

Psychotropic-Related Sexual Dysfunction Questionnaire (PR SexDQ-Salsex); Positive and Negative Syndrome Scale; Hamilton Depression Rating Scale; Plasma concentrations of prolactin, testosterone, estradiol, progesterone and the International Diabetes Federation diagnostic criteria for metabolic syndrome, were used to complete the study.

Results. Of the 57 patients included in the study, 80% exhibited sexual dysfunction, one-third of which suffered severe levels of dysfunction. However, only 30% of patients spontaneously reported this problem. Although there were significant differences in the prevalence of hyperprolactinemia and metabolic syndrome according to the antipsychotic received, multivariate regression analysis did not show a

Correspondencia:
Joaquín C. Martín
Correo electrónico: joaquinmartinm@hotmail.com

correlation between sexual dysfunction and prolactin, sexual hormones, type of antipsychotic received, psychotic psychopathology or metabolic syndrome. Sexual dysfunction was only associated with age, civil status and depressive psychopathology.

Conclusions. There is a high prevalence of sexual dysfunction in the patients with schizophrenia who participated in the study, but it was only associated with higher age, being single or divorced or having depressive psychopathology; this suggests a multifactorial etiology for sexual dysfunction in schizophrenia.

Key Words: Schizophrenia, Sexual Dysfunction, Antipsychotics, Psychopathology, Prolactin

INTRODUCCIÓN

Numerosos estudios confirman la existencia de disfunción sexual en el trastorno esquizofrénico¹⁻³, que se presenta tanto en pacientes esquizofrénicos en remisión⁴, como en pacientes ambulatorios⁵, como en pacientes con trastorno severo⁶ o institucionalizados⁷. Esta disfunción presenta una mayor prevalencia que la población normal⁸, comunicando una reciente revisión del tema⁹ un rango del 16-60%, en estudios mediante cuestionarios auto-administrados. Pese a ello, aún sigue siendo limitado el número de estudios de este trastorno en la esquizofrenia¹⁰.

La presencia de disfunción sexual representa un gran impacto en la calidad de vida de estos pacientes^{11,12}, aunque su interés por la sexualidad no difiere del mostrado por personas sanas⁹, incluso en pacientes esquizofrénicos residentes durante años en instituciones⁷. Los pacientes esquizofrénicos también señalan como principal motivación para la actividad sexual la búsqueda de amor y ternura¹³. Sin embargo, la disfunción sexual de los pacientes suele ser poco abordada por sus psiquiatras, siendo escasa la frecuencia de preguntas respecto de su sexualidad¹⁴. El problema se complica porque además es pequeño el número de pacientes que comunica espontáneamente esta disfunción, menos del 38% en algunos estudios¹.

La disfunción sexual es una de las principales causas de incumplimiento del tratamiento antipsicótico, con una prevalencia en algunos estudios de un 41% de hombres y 15% de mujeres que habían interrumpido la toma de medicación por esta causa⁶.

La hiperprolactinemia, secundaria al antagonismo de los receptores postsinápticos D₂ provocado por la mayoría de antipsicóticos clásicos, ha sido considerada una de las principales causas de disfunción sexual en la esquizofrenia⁸. Sin embargo, los nuevos antipsicóticos de segunda generación, aún presentando un diferente mecanismo receptorial, también se asocian con disfunción sexual^{2,15}. No obstante, algunas recientes revisiones del tema evidencian una mejoría de la hiperprolactinemia y de la disfunción sexual con antipsicóticos de segunda generación como Quetiapina y

especialmente Aripiprazol^{9,16,17}. La disfunción sexual relacionada con hiperprolactinemia, podría deberse no solo al efecto hipogonadal de ésta, sino también a un efecto directo de la prolactina en el sistema dopaminérgico¹⁸, y podría estar modulada por un polimorfismo genético en los receptores D₂¹⁹. La hiperprolactinemia podría no ser secundaria al tratamiento con antipsicóticos, pues diferentes estudios evidencian niveles de prolactina alta incluso en pacientes que nunca habían recibido tratamiento antipsicótico²⁰⁻²². Además, los antipsicóticos podrían causar disfunción sexual disminuyendo el flujo sanguíneo peneano por bloqueo periférico α -adrenérgico y también por el efecto sedante de algunos de ellos, que disminuiría la actividad sexual¹⁰.

Hay que considerar también otras posibles causas de disfunción sexual. La prevalencia de síndrome metabólico es alta en los pacientes con esquizofrenia, oscilando según los estudios entre el 28,8 al 44,6%²³, y una reciente revisión del tema muestra que en población general casi se triplica (2,6 de incremento) la disfunción eréctil en personas con síndrome metabólico²⁴. Otra posible causa podría ser la propia psicopatología esquizofrénica, asociándose la disfunción sexual con una mayor severidad de sintomatología positiva y negativa⁹. Aunque un estudio⁴ encuentra el resultado paradójico de que más severidad de psicopatología positiva protegería de disfunción sexual, si bien la muestra eran pacientes con esquizofrenia en remisión. Un número limitado de estudios han investigado la posible relación de psicopatología depresiva y disfunción sexual en la esquizofrenia, no encontrando relación²⁵ o asociando clínica depresiva con esta disfunción²⁶.

Para complicar más la cuestión, antes del diagnóstico de esquizofrenia, en personas con riesgo severo de padecer psicosis, se ha encontrado la existencia de disfunción sexual²⁶. Además, son frecuentes las investigaciones de la disfunción sexual en la esquizofrenia que incluyen importantes factores de confusión, como el uso concomitante de antidepresivos y/o estabilizadores del ánimo, medicamentos con una reconocida afectación de la función sexual^{27,28}.

Esta disparidad mostrada por la literatura, sugiere que por el momento dista mucho de estar clara la etiopatogenia de la importante disfunción sexual que presentan los pacientes con esquizofrenia, y que ésta puede estar asociada con variados y diferentes factores.

El objetivo del estudio era determinar la prevalencia de disfunción sexual en una muestra de pacientes con esquizofrenia ambulatorios de ambos sexos tratados con antipsicóticos de segunda generación en monoterapia y sin medicación adjunta de antidepresivos ni estabilizadores del ánimo.

El objetivo específico era verificar la hipótesis de que la disfunción sexual en los pacientes con esquizofrenia se asocia con varios factores: perfil sociodemográfico, antipsicótico recibido, psicopatología psicótica y depresiva, prolactina

y otras hormonas sexuales, síndrome metabólico e Índice de Masa Corporal (IMC).

METODOLOGÍA

El diseño del estudio fue transversal con una sola visita, naturalístico, siendo todos los procedimientos del estudio realizados en solo dos días. Fue llevado a cabo en 4 Centros Públicos de Salud Mental del sur de la provincia de Sevilla (España), entre los años 2012-2015. Los 7 investigadores participantes eran todos los psiquiatras referentes de los pacientes incluidos en la muestra. Por el diseño observacional del estudio, no se incluyeron los pacientes de manera aleatorizada.

Los criterios de inclusión de la muestra fueron: 1) Pacientes ambulatorios de ambos sexos con diagnóstico de esquizofrenia o trastorno esquizoafectivo, de acuerdo con los criterios diagnósticos de la 10ª Clasificación Internacional de Enfermedades²⁹, que es la clasificación oficial usada en nuestra área. Se admitía cualquier grado de severidad del trastorno esquizofrénico si no impedía la correcta realización del estudio. 2) Tratamiento en monoterapia con cualquier antipsicótico de segunda generación durante más de 6 meses. 3) Edad de 18-65 años inclusive.

Los criterios de exclusión fueron: 1) Patología somática severa concomitante y/o medicación somática que pueda afectar a la sexualidad. 2) Deterioro cognitivo como patología adjunta. 3) Pacientes que hubieran recibido antidepresivos y/o estabilizadores del ánimo en los 6 meses previos a su inclusión en el estudio. 4) Pacientes incumplidores del tratamiento. 5) Embarazo y lactancia.

Se permitía recibir tratamiento adjunto con ansiolíticos por la escasa afectación en la sexualidad de éstos²⁸.

Evaluaciones

Se registraron las características demográficas, antecedentes psiquiátricos, medicación e historia sexual de los pacientes (Tabla 1). La función sexual fue evaluada mediante la Escala para la medida de la Disfunción Sexual Secundaria a los Psicofármacos (PRSexDQ-Salsex). Este es un cuestionario hetero-administrado, fácil de usar, originariamente en español, el único hasta la fecha de tipo no autoadministrado validado para su uso en pacientes con esquizofrenia³⁰. Está compuesto de 7 ítems. El primero valora la presencia de cualquier tipo de alteración sexual, y el segundo la comunicación espontánea de ésta por el paciente. Los ítems 3-6 evalúan 4 dimensiones de la función sexual: disminución de la libido; retraso del orgasmo o de la eyaculación; disfunción eréctil o disminución de la lubricación vaginal. Todos puntúan 0 a 3 en base a su severidad o frecuencia, desde 0=sin alteración a 3=severo. El ítem 7 evalúa la tolerancia del paciente respecto de su disfunción sexual, puntuando desde 0=no disfunción sexual hasta 3=mala tolerancia. Se define

la existencia de Disfunción Sexual cuando se obtiene en la Salsex una puntuación igual o superior a 1 en cualquiera de los ítems 3-6 de esta escala. La puntuación total es la suma de los ítems 3-7. Hay también una puntuación cualitativa: disfunción sexual leve (1-5 puntos en total, pero ningún ítem ≥ 2); moderada (6-10 puntos, o cualquier ítem =2 y < 3 puntos) o intensa (11-15 puntos o cualquier ítem=3).

La psicopatología propia del trastorno esquizofrénico fue evaluada mediante la Escala del Síndrome Positivo y Negativo para la Esquizofrenia (PANSS)³¹, escala validada al español³². Dada la complejidad de esta escala, todos los investigadores fueron previamente entrenados en su uso, siguiendo las recomendaciones estandarizadas de entrenamiento, para adquirir una buena validez y fiabilidad³³. Los síntomas depresivos fueron recogidos mediante la Escala para la Evaluación de la Depresión de Hamilton (HADRS)³⁴, escala muy difundida y que sigue siendo la más comúnmente usada para evaluar la depresión en la esquizofrenia³⁵.

Se obtuvieron niveles plasmáticos de prolactina y de las hormonas sexuales testosterona, estradiol y progesterona. De prolactina se obtuvo nivel basal y a los 15 minutos, dejando una misma cánula extractiva para ambas determinaciones, para reducir el estrés inducido por la extracción de sangre, estrés que causa incremento de prolactinemia²¹. También se evaluaron los factores de síndrome metabólico, según los criterios de la Federación Internacional de Diabetes³⁶, y el Índice de Masa Corporal (IMC).

Análisis Estadístico

La estadística descriptiva, de todas las variables del análisis, se ha realizado incluyendo medidas de tendencia central y dispersión para las variables cuantitativas, y frecuencias absolutas y relativas para las variables cualitativas, con intervalo de confianza del 95% en ambos casos. Se ha estudiado el tipo de distribución de las variables y su ajuste a la distribución de Gauss usando la prueba de Kolmogorov-Smirnov. La significación estadística de la comparativa entre grupos se ha calculado mediante pruebas no paramétricas, porque en la mayoría de los subgrupos el número era inferior a 30. Los análisis comparativos 2 a 2 entre los grupos (muestras independientes) se ha realizado mediante el test U de Mann-Whitney para las variables continuas, el test exacto de Fisher para variables cualitativas binarias, el test de Mantel-Haenszel para variables ordinales y la asociación entre 2 variables continuas se ha testado mediante el coeficiente de correlación de Spearman.

Se utilizó análisis de regresión lineal para analizar la hipótesis de que la función sexual estaba relacionada con varios factores y no solo los hormonales. Para ello se usó la puntuación total de la escala Salsex como variable dependiente, siendo las hormonas sexuales, síntomas psicóticos, síntomas depresivos, datos sociodemográficos, síndrome metabólico e IMC las variables independientes. Se realizó un primer análisis

Tabla 1	Datos demográficos, clínicos e historia sexual			
Variable	N	Media	DS	Porcentaje
Edad (años)	57	41,5	10,9	
Hombre	42	41,1	11,5	73,7
Mujer ¹	15	42,6	9,3	26,3
Nivel educativo				
Lectoescritura	4			7
Estudios primarios	32			56,1
Estudios secundarios	16			28,1
Estudios superiores	5			8,8
Estado Civil				
Soltero	39			68,4
Divorciado	7			12,3
Casado/en pareja	11			19,3
Convivencia				
Solo	6			10,5
Familia propia	11			19,3
Familia de origen	40			70,2
Estado laboral				
Pensionista	41			71,9
Paro	12			21,1
Empleado	4			7
Duración de la Esquizofrenia (años)		15	9,8	
Nº de hospitalizaciones psiquiátricas	142	2,6	4,4	
Edad de inicio de actividad sexual		19,4	4,9	
Actividad sexual actual				
NO	14			24,6
SÍ	43			75,4
Pareja sexual actual				
NO	41			71,9
SÍ	16			28,1

¹No había diferencias significativas de edad entre hombres y mujeres ($p=0,57$, test U de Mann-Whitney)

univariante, y finalmente se realizó análisis multivariante para las variables independientes que resultaron significativas.

No se han realizado ajustes para controlar el error de tipo I a pesar de presentar multiplicidad. Las pruebas estadísticas se han realizado con un nivel de significación del 5% y bilaterales. Se ha utilizado el paquete estadístico SAS versión 9.4 para realizar todos los análisis.

Consideraciones éticas

Todos los pacientes que fueron incluidos firmaron su consentimiento escrito y recibieron una copia de ello. El estudio fue aprobado por el Comité de Ética y Ensayos Clínicos del Hospital, y fue llevado a cabo de acuerdo con la Declaración de Helsinki y de Buena Práctica Clínica.

RESULTADOS

El estudio fue completado por un total de 57 pacientes con esquizofrenia en régimen ambulatorio, 42 varones y 15 mujeres. Veinte pacientes que cumplían todos los criterios y a los que se le propuso su inclusión rechazaron realizar el estudio (un 35% del total de incluidos), siendo la causa más frecuente no desear hablar de su sexualidad.

La Tabla 1 muestra las características sociodemográficas y clínicas de los pacientes que fueron incluidos en el estudio. La edad de mujeres y hombres era similar. La dispersión de la edad de la muestra era grande, desde los 20 años a los 62, siendo el percentil 25 de 34 años, el 50 de 41 y el 75 de 50 años. Los datos sociodemográficos indican una mayoría de solteros (68%), viviendo con su familia de origen (70%), con un nivel educativo básico o primario (63%) y a nivel ocupacional pensionistas (72%). Los datos clínicos (Tabla 1) muestran una larga evolución de la enfermedad (media de 15 años), pero un número de hospitalizaciones psiquiátricas moderado (media=2,6).

La historia sexual de los pacientes (Tabla 1), muestra una tardía edad de inicio de relaciones heteroeróticas de 19 años, destacando que un 17% de los pacientes refirieron no haber tenido nunca una sexualidad distinta de la autoerótica. Aunque un 71,9% no tenía pareja sexual actual, el 75,4% sí refiere mantener alguna actividad sexual.

La medicación psicofarmacológica se especifica en la tabla 2 y los niveles plasmáticos de prolactina en tabla 3. Se muestra

la prolactinemia según cada antipsicótico, pero por el reducido tamaño muestral, dado el similar perfil neurobioquímico y clínico de risperidona y paliperidona³⁷, se han agrupado sus valores, y se ha desechado el registro único de quetiapina (Tabla 3). La prolactinemia a los quince minutos (media=19,1, DS 15,8) disminuye en 0,9 puntos respecto a la basal (media=20, DS 16,1), siendo esta disminución significativa en algunos antipsicóticos (Tabla 3). También son significativas las diferencias en la prolactinemia basal y a los 15 minutos entre los distintos antipsicóticos, siendo la de aripiprazol más baja que el rango normal (media=3,98) y la de risperidona/paliperidona con valores de hiperprolactinemia (media=30). No se apreciaron diferencias según el antipsicótico recibido en el resto de hormonas sexuales, estando sus valores medios dentro de la normalidad: estradiol 48,2 pg/ml (DS 74,8); testosterona 3,6 ng/ml (DS 2,5) y progesterona 0,93 mg/ml (DS 0,7).

También existían diferencias significativas según el antipsicótico recibido en la prevalencia de síndrome metabólico, pues ningún paciente en tratamiento con aripiprazol padecía de este síndrome ($p=0,02$, test exacto de Fisher). Sin embargo, el tipo de antipsicótico no influía en el IMC.

Las puntuaciones de disfunción sexual evaluadas por la Salsex se muestran en tabla 4, no existiendo diferencias según el tratamiento antipsicótico recibido. Un 80,7% de los pacientes presentaron algún grado de disfunción sexual, que llega a ser intensa en un tercio de ellos. Sin embargo, solo un 29,8% de los pacientes comunicaron espontáneamente esta disfunción (Tabla 4). Los resultados de la PANSS y HADRS (Tabla 5) muestran un moderado grado de psicopatología,

Tabla 2	Tratamiento psicofarmacológico	Frecuencia	Porcentaje	Dosis media (DS)
		Antipsicóticos		
	Aripiprazol	9	15,7	14,4 (6,3)
	Clozapina	7	12,2	400 (152,7)
	Olanzapina	18	31,6	15,2 (6,9)
	Paliperidona Depot	8	14	87,5 (46,3) ¹
	Paliperidona Oral	4	7	11,2 (5,1)
	Quetiapina liberación-prolongada	1	1,7	500
	Risperidona Depot	4	7	34,5 (12) ²
	Risperidona Oral	6	10,5	5,5 (2,2)
	Otros			
	Benzodiazepinas	23	40,3	
¹ Dosis cada 30 días				
² Dosis cada 15 días				

Tabla 3	Niveles plasmáticos de prolactina según tratamiento antipsicótico			
	Aripiprazol	Clozapina	Olanzapina	Risperidona/ Paliperidona
Prolactinemia				
N	8	7	17	22
Media (DS)	4,2(3,3)	13 (7)	15,7(10,8)	31,4(17,1)
I,C 95%	(1,4; 7)	(6,5; 19,4)	(10,2; 21,3)	(23,8; 39)
Mediana (P25/P75) ^a	3,3 (2,5/4,8)	11,9 (6,2/15,2)	12,9 (6,9/19,4)	27,7 (18,8/44,3)
Prolactinemia a los 15 minutos				
N	7	6	17	22
Media (DS)	4(3,5)	14,4(7,1)	13,1(9,3)	30 (17,2)
I,C95%	(0,7; 7,2)	(7; 21,8)	(8,3; 17,9)	(22,4; 37,7)
Mediana (P25/P75) ^a	3,3 (1,9/4,3)	14,1 (8,7/18,9)	9,8 (5,9/16,6)	26,1 (16,4/44,1)
Cambio en prolactinemia a los 15 minutos				
N	7	6	17	22
Media (DS)	-0,1(0,3)	0,1 (3,5)	-2,6 (2)	-1,4 (2)
I,C 95%	(-0,4; 0,2)	(-3,5; 3,8)	(-3,7; -1,6)	(-2,3; -0,5)
Mediana (P25/P75) ^b	-0,2 (-0,2/0)	-0,9 (-1,7/-0,2)	-1,6 (-3,7/-1)	-1,5 (-2,5/-0,2)

^a p<0,0001. Test de Kruskal-Wallis
^b p=0,0023. Test de Kruskal-Wallis

aunque hay 19 pacientes con HADRS >7 puntos, que indica depresión leve, con puntuación media total Salsex de 6 (DS 3,14), bastante superior a la media de 4,26 de toda la muestra. No se encontró relación entre depresión y tipo de antipsicótico recibido.

La asociación entre la disfunción sexual con las diferentes variables en estudio analizada mediante regresión lineal multivariante, muestra que solo la edad, el estado civil y la puntuación de depresión se asocian significativamente con disfunción sexual (Tabla 6). El resto de datos sociodemográficos, el antipsicótico recibido, la prolactina y las otras tres hormonas estudiadas, el síndrome metabólico y el IMC o la psicopatología propia de la esquizofrenia, no se asocian con disfunción sexual.

Discusión

En nuestra muestra, un 80% de pacientes con esquizofrenia padece algún grado de disfunción sexual, proporción similar al 80%¹⁰ o el 88%⁴ de otros estudios. Aunque un

tercio de los pacientes presentaba una disfunción intensa que afectaba siempre o casi siempre a cualquiera de los 4 dominios de la sexualidad explorados, solo un 30% de los pacientes comunicó espontáneamente este problema. Ello va en la línea de otros estudios¹, subrayando la necesidad de abordaje específico de esta cuestión por los profesionales sanitarios.

De forma similar a otros estudios^{38,39}, la hiperprolactinemia no se asocia con disfunción sexual. Sin embargo, nuestro estudio sí muestra diferencias significativas en la hiperprolactinemia según el antipsicótico recibido, en la línea de otros resultados^{5,39}. Tampoco se ha encontrado asociación entre disfunción sexual con las otras 3 hormonas sexuales estudiadas: testosterona, estradiol y progesterona, dato que confirma el de algún estudio previo³⁹.

Un 32% de los pacientes cumplía los criterios de síndrome metabólico, porcentaje similar al 35% de otros estudios también con pacientes con esquizofrenia²³, pero aunque hay estudios en población general que sí asocian disfunción se-

Tabla 4		Severidad, comunicación y tolerancia de la disfunción sexual		
	N	Media (DS)	Porcentaje	
Puntuación total Salsex	57	4,26 (3,5)		
Severidad Disfunción				
Sin Disfunción	11		19,3	
Leve	13		22,8	
Moderada	14		24,6	
Intensa	19		33,3	
Comunicación Disfunción por el paciente				
Sí	17		29,8	
No	40		70,2	
Tolerancia de la disfunción por el paciente	57	1,17 (0,95)		
Puntuación total Salsex según antipsicótico*				
Aripiprazol	9	5,3 (4,5)		
Clozapina	7	3,7 (4,4)		
Olanzapina	18	4,1 (2,9)		
Risperidona/Paliperidona	22	4,3 (3,5)		

* p=0,86. Test de Kruskal-Wallis

Tabla 5		Puntuaciones en PANSS y HDRS	
	N	Media (DS)	
PANSS			
PANSS-Positiva	57	10,4 (3,8)	
PANSS-Negativa	57	15,1 (5,6)	
PANSS-Psicopatología General	57	25,2 (4,3)	
PANSS-TOTAL	57	50,8 (9,9)	
HDRS			
Hamilton Total	57	5,9 (3,6)	
Hamilton >7	19	10 (1,8)	

Tabla 6		Factores asociados a disfunción sexual según la Regresión Lineal Multivariante		
	Regresión Lineal Multivariante			
	b	95%IC Ajustado	p	
Edad	0,130	0,054; 0,205	0,0012	
Estado Civil				
Casado/En pareja	0	1		
Soltero/Divorciado	2,275	0,269; 4,280	0,0270	
Puntuación HDRS	0,532	0,305; 0,759	0,0001	

xual con síndrome metabólico²⁴, esta relación no se ha encontrado en nuestra investigación, y tampoco con el IMC.

Aunque algunos estudios sugieren relación entre disfunción sexual con la severidad de los síntomas psicóticos²⁵ o con síntomas negativos de la esquizofrenia⁹, el nuestro no ha

encontrado asociación entre síntomas psicóticos evaluados por la PANSS y disfunción sexual. Respecto a ello, aunque no se excluía a pacientes con psicopatología severa, el diseño naturalístico ha significado la inclusión de pacientes en su mayoría estables, con pequeña puntuación en la PANSS-TOTAL (media=50,8), lo que unido al pequeño tamaño muestral podría significar un sesgo de inclusión. No obstante, pese a la también moderada sintomatología depresiva encontrada valorada por la HDRS (media=5,9), inferior al límite de 7 para considerar la existencia de trastorno depresivo, sí se

asocia esta con disfunción sexual. De los 19 pacientes con HADRS>7 y por tanto criterio de depresión clínica según esta escala, 18 de ellos sufrían de disfunción sexual y 10 en grado severo, confirmando esta asociación.

Ong⁴ no encuentra relación entre depresión y disfunción sexual, si bien la muestra de su estudio es solo de pacientes con esquizofrenia en remisión, y tan solo un 17% de ellos presentaba síntomas depresivos separados de síntomas de ansiedad, en rango próximo al de normalidad. Pero otro estudio²⁶ sí encuentra esta asociación depresión- disfunción sexual, si bien eran pacientes tratados exclusivamente con risperidona durante al menos 2 semanas y tanto hospitalizados como ambulatorios.

Las otras dos variables que se han asociado con disfunción sexual en nuestro estudio son la mayor edad y estar divorciado o soltero. En concreto, el valor $b=0,13$ para la edad (Tabla 6), predeciría que por cada 10 años más de edad aumenta en 1,3 puntos de la Salsex la disfunción sexual. Un deterioro de la sexualidad con el aumento de edad ha sido descrito en estudios poblacionales⁴⁰ y en pacientes con esquizofrenia²⁶. También de forma similar a la población general, convivir con una pareja sexual permite una mejor función en este campo⁴⁰. Y nuestro estudio, de forma similar a otros^{1,4}, confirma la notable dificultad de los pacientes con esquizofrenia para vivir en pareja, con solo el 19% de nuestra muestra que vive en esa condición.

Otros dos resultados merecen un comentario: 20 pacientes rechazaron su inclusión (la mayoría para no ser preguntados respecto de su sexualidad) y de los incluidos, un 17% nunca había mantenido relaciones heteroeróticas. Ello confirmaría la dificultad de un normal funcionamiento sexual en los pacientes con esquizofrenia, que puede ser previa al inicio del tratamiento antipsicótico^{20,22} e incluso al del propio trastorno en sí²⁵.

La más importante limitación de nuestro estudio es el pequeño número muestral, que puede sesgar el hallazgo de los resultados estadísticos. A tener en cuenta que pese a ser un estudio observacional, la monoterapia del tratamiento antipsicótico y la exclusión de antidepresivos y estabilizadores del ánimo, limitó severamente la inclusión de pacientes. Una segunda limitación es el propio diseño observacional, no aleatorizado del estudio. Ello conllevó una muestra de pacientes estables, de moderada psicopatología. Un perfil clínico más severo podría influir en la función sexual de estos pacientes. Una tercera limitación es el elevado número de pacientes que rechazaron su participación, precisamente por negativa a hablar de sexualidad, pese a tener contacto habitual con sus investigadores, que eran sus psiquiatras referentes. Aunque este subgrupo sería muy difícil de incluir en cualquier investigación sobre su sexualidad, se puede suponer que sus datos al respecto podrían modificar los resultados obtenidos.

CONCLUSIONES

La prevalencia y severidad de disfunción sexual en una muestra de pacientes con esquizofrenia ambulatorios en monoterapia con antipsicóticos de segunda generación es alta, incluso sin recibir otros psicofármacos que puedan limitar su función sexual. Pese a existir diferencias significativas en la hiperprolactinemia y existencia de síndrome metabólico según el antipsicótico recibido, ni la prolactina ni las alteraciones metabólicas parecen influir en la disfunción sexual. Esta se relaciona en nuestro estudio con el aumento de edad, con vivir sin pareja como solteros o divorciados y por la presencia de mayor sintomatología depresiva. En todo caso, probablemente la disfunción sexual en la esquizofrenia sea causada por una compleja asociación de factores aún no bien conocida. Por ello creemos necesario nuevos estudios observacionales y también aleatorizados, que incluyan variables demográficas, psicopatológicas y hormonales en el estudio de la disfunción sexual de los pacientes con esquizofrenia.

AGRADECIMIENTOS

Este estudio fue cofinanciado por el Instituto de Salud Carlos III (Ministerio de España de Economía y Competitividad) y el Fondo de Desarrollo Regional Europeo, con código de registro PI 11/00569. Esta financiación no tuvo influencia en el diseño del estudio, en la recogida, análisis e interpretación de los datos, ni en la redacción del artículo.

CONFLICTO DE INTERESES

El Dr. Joaquín Carlos Martín ha participado como portavoz y miembro de Comités Asesores para Boehringer Ingelheim, Eli Lilly, Janssen, Lundbeck, Otsuka y Pfizer. La Dra. María José Acuña ha participado en Comités Asesores para Otsuka. El resto de autores no presentan ningún conflicto de intereses relevante para este estudio.

BIBLIOGRAFÍA

1. Montejo AL, Majadas S, Rico-Villademoros F, Llorca G, De La Gándara J, Franco M, et al.; Spanish Working Group for the Study of Psychotropic-Related Sexual Dysfunction. Frequency of sexual dysfunction in patients with a psychotic disorder receiving antipsychotics. *J Sex Med.* 2010;7:3404-13.
2. Fuji A, Yasui-Furukori N, Sugawara N, Sato Y, Nakagami T, Saito M, et al. Sexual dysfunction in Japanese patients with schizophrenia treated with antipsychotics. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry.* 2010;34:288-93.
3. Serretti A, Chiesa A. A meta-analysis of sexual dysfunction in psychiatric patients taking antipsychotics. *Int Clin Psychopharmacol.* 2011;26:130-40.
4. Ong KY, Muhd Ramli ER, Che Ismail H. Remitted male schizophrenia patients with sexual dysfunction. *J Sex Med.* 2014;11:956-65.
5. 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*. 2008;8:95.
6. Rosenberg KP, Bleiberg KL, Koscis J, Gross C. A survey of sexual side effects among severely mentally ill patients taking psychotropic medications: Impact on compliance. *J Sex Marital Ther*. 2003;29:289-96.
 7. Acuña MJ, Martín JC, Graciani M, Cruces A, and Gotor F. A comparative study of the sexual function of institutionalized patients with schizophrenia. *J Sex Med*. 2010;7:3414-23.
 8. Chiesa A, Leucci V, Serretti A. Antipsychotics and sexual dysfunction: Epidemiology, mechanisms and management. *Clin Neuropsychia*. 2013;10:31-6.
 9. de Boer MK, Castelein S, Wiersma D, Schoevers RA, Knegtering H. The facts about sexual Dys(function) in schizophrenia: an overview of clinically relevant findings. *Schizophr Bull*. 2015;41:674-86.
 10. Just MJ. The influence of atypical antipsychotic drugs on sexual function. *Neuropsychiatr Dis Treat*. 2015;11:1655-61.
 11. Olfson M, Uttaro T, Carson WH, Tafesse E. Male sexual dysfunction and quality of life in schizophrenia. *J Clin Psychiatry*. 2005;66:331-8.
 12. Bebbington PE, Angermeyer M, Azorin JM, Marwaha S, Marteau F, Toumi M. Side-effects of antipsychotic medication and health-related quality of life in schizophrenia. *Acta Psychiatr Scand Suppl*. 2009;428:22-8.
 13. Montejo AL, Montero C, Pol J, Esquer I, Romero O, Fernandez LC, et al. EPA-1652 Sexuality and emotional life in people with severe long-term mental disorders. *Eur Psychiatr*. 2014;29 suppl 1.
 14. Ücok A, Incesu C, Aker T, Erkoç S. Sexual dysfunction in patients with schizophrenia on antipsychotic medication. *Eur Psychiatry*. 2007;22:328-33.
 15. Bobes J, García-Portilla MP, Rejas J, Hernandez G, García-García 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*. 2003;29:125-47.
 16. Montejo AL, Riesgo Y, Luque J, Barber Y. Estudio sobre la función sexual de pacientes que inician tratamiento con aripiprazol. Estudio naturalístico, abierto, prospectivo, multicéntrico. *Actas Esp Psiquiatr*. 2010;38:13-21.
 17. Mesa N, de la Oliva J, Bagny A, Jimenez-Arriero MA, Rodríguez-Jimenez R. Agonismo parcial dopaminérgico en la disfunción sexual secundaria a antipsicóticos. *Actas Esp Psiquiatr*. 2013; 41:130-2.
 18. Drago F, Pellegrini-Quarantotti B, Scapagnini U, Gessa GL. Short-term endogenous hyperprolactinemia and sexual behavior of me rats. *Physiol Behav*. 1981;26:277-9.
 19. Zhang XR, Zhang ZJ, Zhu RX, Yuan YG, Jenkins TA, Reynolds GP. Sexual dysfunction in male schizophrenia: influence of antipsychotic drugs, prolactin and polymorphisms of the dopamine D2 receptor genes. *Pharmacogenomics*. 2011; 12:1127-36.
 20. García-Rizo L, Fernández-Egea E, Oliveira C, Justicia A, Parellada E, Bernardo M, Kirkpatrick B. Prolactin concentrations in newly diagnosed, antipsychotic-naïve patients with nonaffective psychosis. *Schizophr Res*. 2012;134:16-9.
 21. Riecher-Rössler A, Rybakowski JK, Pflueger MO, Beyrau R, Kahn RS, Malik P, et al.; EUFEST Study Group. Hyperprolactinemia in antipsychotic-naïve patients with first-episode psychosis. *Psychol Med*. 2013;43:2571-82.
 22. González-Blanco L, Greenhalgh AM, García-Rizo C, Egea EF, Miller BJ, Kirkpatrick B. Prolactin concentrations in antipsychotic-naïve patients with schizophrenia and related disorders: A meta-analysis. *Schizophr Res*. 2016;174:156-60.
 23. Gutierrez-Rojas L, Azanza JR, Bernardo M, Rojo L, Mesa F, Martínez-Ortega JM. Prevalencia del síndrome metabólico en pacientes españoles con esquizofrenia y sobrepeso. El estudio CRESSOB. *Actas Esp Psiquiatr*. 2014;42:9-17.
 24. Besiroglu H, Otunctemur A, Ozbek E. The Relationship Between Metabolic Syndrome, Its Components, and Erectile Dysfunction: A Systematic Review and a Meta-Analysis of Observational Studies. *J Sex Medicine*. 2015;12:1309-18.
 25. Marques TR, Smith S, Bonaccorso S, Gaughran F, Kolliakou A, Dazzan P, et al. Sexual dysfunction in people with prodromal or first-episode psychosis. *Br J Psychiatry*. 2012;201:131-6.
 26. Lee JY, Kim SW, Lee YH, Kang HJ, Kim SY, Bae KY, et al. Factors associated with self-rated sexual function in Korean patients with schizophrenia receiving risperidone monotherapy. *Hum Psychopharmacol*. 2015;30:416-24.
 27. La Torre A, Giupponi G, Duffy D, Conca A. Sexual Dysfunction related to Psychotropic Drugs: A critical review-Part I: Antidepressants. *Pharmacopsychiatry*. 2013;46:191-9.
 28. 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*. 2014;47:1-6.
 29. World Health Organization. The ICD-10 Classification of Mental and Behavioural Disorders: Diagnostic criteria for research. Geneva: World Health Organization; 1993.
 30. 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;34:227-39.
 31. Kay SR, Fiszbein A, Opler LA. The positive and negative syndrome scale (PANSS) for schizophrenia. *Schizophr Bull*. 1987;13:261-76.
 32. Peralta V, Cuesta MJ. Validación de la escala de los síndromes positivo y negativo (PANSS) en una muestra de esquizofrénicos españoles. *Actas Luso-Españolas de Neurología y Psiquiatría*. 1994;22:171-77.
 33. Müller MJ, Rossbach W, Dannigkeit P, Müller-Siecheneder F, Szegedi A, Wetzel H. Evaluation of standardized rater training for the Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS). *Schizo Research*. 1998;32:151-60.
 34. Hamilton, M. Development of a rating scale for primary depressive illness. *Br J Soc Clin Psychol*. 1967;6:278-96.
 35. Micallef J, Fakra E, Blin O. Use of antidepressant drugs in schizophrenic patients with depression. *Encephale*. 2006;32:263-9.
 36. Alberti KGM, Zimmet PZ, Shaw JE. The metabolic syndrome: a new world-wide definition from the International Diabetes Federation Consensus. *Lancet*. 2005;366:1059-62.
 37. Nussbaum A, Stroup ST. Paliperidone for schizophrenia. *Cochrane Database Syst Rev*. 2008;16:CD006369.
 38. Kikuchi T, Iwamoto K, Sasada K, Aleksic B, Yoshida K, Ozaki N. Sexual dysfunction and hyperprolactinemia in Japanese schizophrenic patients taking antipsychotics. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2012;37:26-32.
 39. Yasui-Furukori N, Fujii A, Sugawara N, Tsuchimine S, Saito M, Hashimoto K, et al. No association between hormonal abnormality and sexual dysfunction in Japanese schizophrenia patients treated with antipsychotics. *Hum Psychopharmacol*. 2012;27:82-9.
 40. Kontula O, Haavio-Mannila E. The Impact of Aging on Human Sexual Activity and Sexual Desire. *J Sex Res*. 2009;46:46-56.